MEDIKAMENTÖSE THERAPIEVERSUCHE BEIM PARKINSON-SYNDROM UNTER BERÜCKSICHTIGUNG ÜBLICHERWEISE AUFTRETENDER NEBENWIRKUNGEN

Gisela Schulze

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0036

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. A. Schrader

MEDIKAMENTÖSE THERAPIEVERSUCHE BEIM PARKINSON-SYNDROM UNTER BERÜCKSICHTIGUNG ÜBLICHERWEISE AUFTRETENDER NEBENWIRKUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gisela Schulze
aus
Rosenheim
München 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. F. Láhoda

Mitberichterstatter: Professor Dr. A. Schrader

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Januar 1979

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

1 - I. Einleitung
1. Morbus Parkinson
2. Ätiologie
3. Klinische Symptomatologie

4 - II. Darstellung des EPS beim Gesunden und Parkinsonkranken
1. Anatomie und Physiologie des EPS
2. Biochemische Aspekte
2.1 Allgemeine biochemische/physiologische Grundlagen
2.2 Stoffwechselwege
3. Pathologische Befunde beim Parkinsonismus
16 - III. Therapeutische Möglichkeiten
1. Medikamentöse Behandlung
2. Operative Maßnahmen
3. Psychische Betreuung
4. Bewegungsübungen

19 - IV. Medikamentöse Therapie
1. Erprobung von Antiparkinsonmitteln
1.1 Versuchsstadien
1.2 Anticholinergika
1.3 Indirekte dopaminmimetische Drogen
1.4 Direkte dopaminmimetische Drogen
2. Anwendung der direkten dopaminmimetischen Drogen
2.1 L-Dopa
2.2 Ergebnisse mit L-Dopa
2.2.1 Allgemeine Besserung der Symptomatik
2.2.2 Besserung der einzelnen Krankheitssymptome
2.2.3 Besserung der psychischen Symptome und des Intellektes
2.2.4 Langzeitstudien
2.3 Einführung von L-Dopa in Kombination mit peripheren Decarboxylasehemmern
2.4 Vergleich von L-Dopa mit der Kombination von L-Dopa und einem Decarboxylaseinhibitor
2.5 L-Dopa und α-Methyldopa
2.6 L-Dopa und ß-Hydroxylasehemmer
2.7 L-Dopa und L-Tryptophan
2.8 Dopaminerge Agonisten
2.8.1 Apomorphin
2.8.2 Piribedil
2.8.3 Lergotril
2.8.4 Bromocriptin

3. Anwendung von Anticholinergika und Antihistaminika
3.1 Kombinationstherapie mit L-Dopa

4. Anwendung von indirekt dopaminmimetischen Mitteln
4.1 Amantadin
4.1.1 Amantadin in Kombination mit L-Dopa
4.1.2 Amantadin in Kombination mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer
4.1.3 Amantadin in Kombination mit Anticholinergika
4.1.4 Amantadin in Kombination mit L-Dopa und Anticholinergika
4.2 Amphetamine
4.3 Monoaminoxydase-Hemmer (MAO-Hemmer)
4.4 L-propyl-L-leucyl-glycinamid (PLG)
4.5 Phenothiazine

5. Zusatztherapie

69 - V. Nebenwirkungen
1. L-Dopa
1.1 L-Dopa und Decarboxylasehemmer
1.2 L-Dopa und ß-Hydroxylasehemmer
2. Anticholinergika
2.1 Anticholinergika in Kombination mit L-Dopa
3. Dopamin-Agonisten
3.1 Apomorphin
3.2 Piribedil
3.3 Lergotril
3.4 Bromocriptin
4. Amantadin
4.1 Amantadin in Kombination mit L-Dopa
4.2 Amantadin in Kombination mit Anticholinergika
4.3 Amantadin in Kombination mit L-Dopa und Anticholinergika
5. Amphetamine
6. MAO-Inhibitoren

92 - VI. Laboruntersuchungen
1. Allgemeine Routineuntersuchungen
2. Kontrolluntersuchungen während der Therapie
2.1 L-Dopa
2.2 L-Dopa und Decarboxylasehemmer
2.3 Anticholinergika
2.4 Amantadin

96 - VII. Kontraindikationen
1. L-Dopa
2. L-Dopa und Decarboxylasehemmer
3. Anticholinergika
4. Amantadin
5. Amphetamine
6. MAO-Inhibitoren

100 - VIII. Diskussion
109 - IX. Zusammenfassung
Literaturverzeichnis
Lebenslauf

I. Einleitung

1. Morbus Parkinson

Die Parkinson'sche Krankheit stellt eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen dar. Diese Krankheit wurde nach dem Engländer James Parkinson benannt, der sie 1817 als erster in seiner Monographie: "An Essay on the Shaking Palsy" beschrieb. Er erkannte bereits, daß es sich um eine Erkrankung des extrapyramidal motorischen Systems (EPS) handelte.

Drei Kardinalsymptome prägen das Krankheitsbild: Akinese, Rigor und Tremor. Gewöhnlich treten die Krankheitssymptome erstmals im Alter von 50 bis 60 Jahren auf.
Die Zahl der an Morbus Parkinson erkrankten Personen ist mit ca. 200.000 in Deutschland überaus groß und wird aufgrund der immer höher werdenden Lebenserwartung noch ansteigen.

2. Ätiologie

Lange Zeit wurde das Parkinson-Syndrom als Paralysis agitans oder Schüttellähmung diagnostiziert. Diese Bezeichnung führt aber zu einer Vereinheitlichung ätiologisch unterschiedlicher Gesichtspunkte.
In der jüngeren Literatur werden im allgemeinen folgende Ursachen des Parkinsonismus dargestellt:

1) idiopathische Form
2) postencephalitische Genese
   a) Arboviren
   b) Übertragungsencephalitis durch Mücken, Milben, Zecken
   c) Impfung
3) hereditäre Form
4) arteriosklerotische bzw. vaskuläre Genese

5) toxische Ursache
   a) CO-Vergiftung
   b) Mangan-Intoxikation
   c) Schwefelkohlenstoff-Intoxikation
   d) Blei-Vergiftung
   e) Quecksilber-Intoxikation
   f) Vergiftungen mit Zyanverbindungen
6) Hirntumore
7) posttraumatische Genese
8) medikamentöse Ursache
   a) Rauwolfia-Alkaloide
   b) Neuroplegika
   c) Thymoleptika
9) degenerative Prozesse im Gehirn
   a) endogener Art
   b) infektiöser Ursache (z.B. Syphilis)

Einige Autoren weichen jedoch in gewissen Punkten von dem oben aufgeführten Einteilungsschema ab.
Bei der Beurteilung der vaskulären bzw. arteriosklerotischen Genese des Parkinsonismus weisen besonders Selby, Eadie und Sutherland auf die möglichen Überschneidungen mit der idiopathischen Form hin.
Völler (1970) hingegen nimmt sogar an, daß die Zunahme der Parkinsonkranken aus einem Ansteigen der vaskulären Form resultiere , die auf das "Überaltern" der Menschen zurückzuführen sei.
Die Einteilung von Mumenthaler (1970) unterscheidet sich insofern von diesem Schema, daß er anscheinend das idiopathische Parkinson-Syndrom dem hereditären Formenkreis zuordnet.

Zahlenmäßig überwiegt zur Zeit der Parkinsonismus unbekannter Ätiologie. Jedoch erfordert es eine ausführliche Anamneseerhebung, um Rückschlüsse auf die Ursache ziehen zu können. Dieses ist insbesondere für die nur schwer zu erkennenden Frühsymptome, die oft fälschlich als Rheumatismus, Muskelverspannung und dgl. diagnostiziert werden, von großer Bedeutung, da den Patienten eine möglichst schnelle und gezielte Behandlung zuteil werden soll.

3. Klinische Symptomatologie

Die Hauptmerkmale des Parkinson-Syndroms umfassen Akinese, Rigor und Tremor. Das klinische Krankheitsbild hingegen weist umfangreiche Kombinationsmöglichkeiten der sog. "Plus-Symptome" (Rigor, Tremor) und der "Minus"Symptome" (Akinese, Bradyphrenie) auf. Das ausgeprägte Parkinson-Syndrom manifestiert sich in einer Bewegungsarmut, einer erhöhten Muskelsteifheit, einem rhythmischen Zittern, besonders der Arme und Hände, in manchen Fällen auch des Kopfes und der Beine. Die Frequenz des Tremors beträgt in Ruhe vier bis sechs Schläge pro Sekunde. Ferner gesellen sich Gangstörungen, Haltungsanomalien, das sog. Zahnradphänomen und vegetative Störungen hinzu. Bei einigen Patienten sind vegetative Symptome wie Hypersalivation, Hyperhydrosis, vermehrte Talgdrüsensekretion, Tränenfluß und hypotone Kreislaufstörungen zu beobachten. Gelegentlich ist damit auch noch ein Anstieg der Körpertemperatur verbunden. Als Folge der eingeschränkten Muskeltätigkeit können sich ein verändertes Schriftbild, das immer kleiner und verzitterter wird, und eine leise und monotone Aussprache ergeben. Nicht selten treten bei Rigor und Akinese schwerwiegende Atemstörungen auf. Diese resultieren einerseits aus dem Unvermögen, im Bereich des Halses Speichel, Schleim und Nahrung weiter zu befördern, was somit eine Verlegung der Luftwege bedeutet.

Andererseits ist eine Atemfunktionsstörung zu erkennen, die je nach dem Überwiegen eines Krankheitssymptomes eine Hypo-(Akinese) oder Hyperventilation (Rigor und Tremor) aufweist.

Aufgrund der eingeschränkten Bewegungsfreiheit werden die täglichen Verrichtungen zur Qual oder ganz unmöglich. Des öfteren stellt man bei Parkinsonkranken eine Kinesia paradoxica fest. Unter dem Namen Kinesia paradoxica versteht man die Reaktion des Parkinsonkranken, sich in Ausnahmesituationen mit großer seelischer Belastung plötzlich ohne Schwierigkeit wieder fortbewegen zu können.

Psychische Veränderungen können bei einigen Patienten als Symptom der Parkinson'schen Krankheit diagnostiziert werden, sofern der gestörte Hirnstoffwechsel oder degenerative Gehirnveränderungen die Ursache sind. Jedoch ist meistens die mit der körperlichen Antriebsstörung verbundene seelische Antriebsarmut entscheidend für die depressive Stimmungslage und Apathie des Parkinsonkranken verantwortlich (Müller-Fahlbusch 1972).

Die Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein, in jeder beliebigen Kombination vorkommen oder es kann auch nur ein einziges Symptom auftreten.

II. Darstellung des EPS beim Gesunden und Parkinsonkranken

1. Anatomie und Physiologie des EPS

Das EPS entwickelte sich aus dem Grundplattenbereich des Neuralrohrs. Die Funktion des EPS besteht in der Steuerung der unwillkürlichen Motorik, in der Kontrolle der willkürlichen Bewegungsabläufe und des Haltetonus der Muskulatur.

"Die subkortikalen Zentren bis zum Nucleus ruber stehen unter dem Einfluß der präzentralen Rinde" (Forssmann,Heym 1974).

Zu den Regelkreisen des EPS zählen als übergeordnetes Steuerungszentrum das Striatum, das Pallidum, Kerngruppen des Thalamus, der Nucleus subthalamicus, die motorischen Mittelhirnkerne und das Kleinhirn.

Das Striatum empfängt Informationen vorwiegend aus dem Nucleus medialis centralis, der Kollateralen der Kleinhirnfasern, des Lemniscus medialis und des Fasciculus longitudinalis medialis erhält. Über eine direkte Faserverbindung des Striatums mit dem Cortex besteht keine Übereinstimmung.Forssmann und Heym (1974) geben an, daß zwischen dem Corpus striatum und der Großhirnrinde keine anatomischen Verbindungen vorlägen, wohingegen Hassler und Jung (1960) auf ein vorhandenes, jedoch unwesentliches Verbindungssystem hinweisen.

Das Striatum steht über kurze Neurone mit dem Pallidum und über die strio-nigro-striale Schleife mit der Substantia nigra in Verbindung. Die acetylcholin-reichen strio-nigralen Bahnen führen in die Pars reticularis der Substantia nigra. Die efferenten dopaminhaltigen nigro-strialen Fasern entspringen in der Pars compacta der Substantia nigra.
Genetisch und funktionell hat das Pallidum mit dem Striatum nichts gemeinsam. Durch die Ansa lenticularis ist der Globus pallidus mit dem Nucleus subthalamicus, der wiederum mit den motorischen Mittelhirnkernen verknüpft ist, verbunden. Die ventroanterioren und -lateralen Kerngruppen des Thalamus, die auf motorische Assoziationsfelder des Frontallappens umgeschaltet werden, erhalten Impulse vom Pallidum und vom Kleinhirn.

Dem medialen Thalamuskern werden ebenfalls pallidale Informationen zugeführt.

Über die Mittelhirnkerne werden die Formatio reticularis, das Kleinhirn, die Olivenkerne und der Deiters'sche Kern des Vestibularsystems in das EPS einbezogen. Im Nucleus ruber entspringen zahlreiche Neurone, die über die Formatio reticularis das Rückenmark erreichen. Ein Faserbündel des Großhirnstirnlappens erreicht ebenfalls den Nucleus ruber. Als Tractus cerebello-rubralis wird die Verbindung vom Nucleus dentatus des Kleinhirns durch den Pedunculus cerebellaris superior (= Bracchium conjunctivum) zum roten Kern bezeichnet. In die zentrale Haubenbahn (= Tractus tegmentalis centralis) ist der Verlauf des Tractus rubroolivaris vom Nucleus ruber zur unteren Olive integriert.

Die Funktionsabläufe sind in diesem Regulationssystem genauestens den Erfordernissen angepaßt. Das Striatum besitzt die Aufgabe, eine hemmende Funktion auf die Spontan- und Willkürmotorik auszuüben, wohingegen vom Pallidum bewegungsfördernde Impulse ausgehen. Sie umfassen primitive motorische Automatismen, die einfache Trieb- und Reaktionsbewegungen darstellen (Siegenthaler 1973).

Da die Substantia nigra auf die Spontanmotorik wahrscheinlich einen fördernden Einfluß ausübt (Hornykiewicz 1966), ist anzunehmen, daß die Substantia nigra über das nigro-striatale Fasersystem eine hemmende Wirkung auf das Striatum hat (Spiegel 1965). Dies bedeutet demzufolge die Hemmung des inhibitorischen Steuerungszentrums, des Striatums, auf die spontane motorische Aktivität.

Es ist deshalb naheliegend, daß innerhalb des EPS ein Regulationsmechanismus vorliegt, der die Tätigkeit dieses neuronalen Systems über einen Rückmeldekreis steuert.

2. Biochemische Aspekte

2.1 Allgemeine biochemische/physiologische Grundlagen

Charakteristisch für das EPS sind cholinerge, dopaminerge und serotoninerge Transmittersubstanzen, vorzugsweise die beiden erstgenannten.

Die dopaminergen Neurone des EPS haben überwiegend ihren Ausgangspunkt in den melaninhaltigen Zellen der Pars compacta der Substantia nigra und ziehen ungekreuzt durch die Fibrae der Capsula interna zum Putamen und Caudatum, wo ein dichter Plexus sehr feiner Nervenendigungen gebildet wird (E. Anden, J. Engel 1974). Im Neostriatum wie auch in der Substantia nigra und im Pallidum läßt sich ein überaus hoher Gehalt an Dopamin feststellen. Die Dichte an monaminergen Nervenendigungen im Neostriatum variiert in den einzelnen Gebieten um ca. zehn bis fünfzehn Prozent. Die meisten Nervenendigungen wurden im Caput, die wenigsten in der Cauda des Neostriatums gefunden (Fuxe et al. 1974). Obwohl das Pallidum einen hohen Dopamingehalt, wie auch eine hohe Konzentration an dem Dopaminhauptmetaboliten, Homovanillinsäure, aufweist, konnten bis jetzt keine dopaminergen Nervenendigungen gefunden werden.

Nur zu einem geringen Teil wird Dopamin zu Noradrenalin metabolisiert. Das Hauptmetabolisierungsprodukt ist die Homovanillinsäure, die in sehr hoher Konzentration in den nigralen, striatalen und pallidalen Arealen vorzufinden ist.

Die durchschnittlich höchste Konzentration an Homovanillinsäure und ebenso an 5-Hydroxy-indolessigsäure, dem Hauptmetaboliten des Serotonins, wurde in der Cerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen (Sourkes 1974).

Es wird angenommen, daß die Dopadecarboxylase mit der 5-Hydroxytryptophandecarboxylase identisch ist (Barbeau 1961; Goldstein et al. 1969). Injektionen von Decarboxylasehemmern zeigten in Rattenhirnen einen linearen Anstieg sowohl von Dopa als auch von 5-Hydroxytryptophan (Carlsson 1974), womit auch bewiesen sein dürfte, daß durch denselben Decarboxylaseinhibitor beide Enzymaktivitäten gehemmt werden.

Welche exakte Funktion dem Serotonin, das zwar reichlich im Striatum nachweisbar ist, jedoch seine höchste Konzentration in der Formatio reticularis aufweist als Transmitter in den Stammganglien zuzuordnen ist, bleibt noch genauesten Untersuchungen in der Zukunft überlassen (Page und Carlsson 1970). Page und Carlsson (1970) sind der Ansicht, daß Serotonin eine hemmende Wirkung an den Synapsen dieser Kernareale besitzt. Die inhibitorische Funktion serotoninhaltiger Neurone, deren Ursprung hauptsächlich in den Raphekernen des Mittelhirns liegt, gegenüber noradrenergen Neuronen im Hirnstamm ist erwiesen (Roberts 1974). Dem Noradrenalin ist im striatalen Gewebe nur eine untergeordnete Rolle zugewiesen (Hornykiewicz 1966). Den größten Noradrenalingehalt findet man im Hypothalamus. Kaudalwärts nimmt die Konzentration an Noradrenalin immer mehr ab.

Es besteht die Annahme, daß Histamin ein möglicher Gegenspieler von Dopamin sein könnte. Nähere Einzelheiten sind noch ungeklärt. Die größte Konzentration an Histamin ist im Hypothalamus nachweisbar.

Das cholinerge Verteilungsmuster ergibt eine hohe Cholinesteraseaktivität im Striatum, Pallidum, Subthalamus, Substantia nigra und in den intralaminaren Thalamuskernen (Poirier, Bedard et al. 1969). Die größte Acetylcholin-Konzentration neben Dopamin findet sich im Striatum. Das Acetylcholin ist eine Transmittersubstanz, wie bereits erwähnt, der strio-nigro-strialen Schleife. Versuche bei Ratten ergaben, daß durch Inhibition der Cholinesterase mit Physiostigmin die Tyrosinhydroxylase anstieg. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß die Tyrosinhydroxylase eventuell unter cholinerger Kontrolle steht (Carlsson 1974).

Inwieweit GABAerge Neurone beim Menschen Funktionsabläufe steuern, mit anderen Kernarealen in Verbindung stehen und diese beeinflussen, ist schwer zu beurteilen. Die größte Schwierigkeit besteht in der histochemischen Lokalisation von GABA und GAD, dem Enzym, das im Nervensystem L-Glutaminsäure in GABA umwandelt. Der höchste GABA-Gehalt fand sich im Globus pallidus und in der Substantia nigra, in der Pars reticularis mehr als in der Pars compacta. Ferner zeigte sich die größte GAD-Aktivität in den eben genannten Arealen. GABA-Neurone sind überall im ZNS von Vertebraten anzutreffen (Roberts, Frankel 1950) und üben eine inhibitorische Wirkung aus. Es ist nicht abwegig, daß das Pallidum eine Hemmfunktion mittels GABA auf die Substantia nigra ausübt. Tierversuche, bei denen das Pallidum lädiert wurde, demonstrierten einen Abfall nigraler GAD-Aktivität während die caudale unverändert blieb.

2.2 Einen Überblick über die einzelnen Schritte der Biosynthese und des Abbaus der biogenen Gehirnamine und des Acetylcholins, die bereits besprochen wurden, sollen die nachfolgenden Abbildungen geben.

1) Dopamin - Noradrenalin - Stoffwechsel

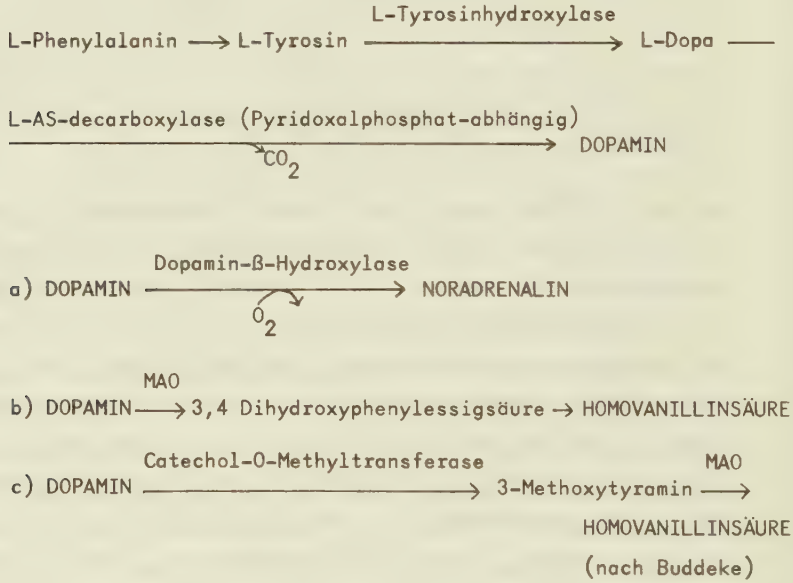

Abb. 1

Der Syntheseweg erfolgt über die Aminosäuren Phenylalanin bzw. Tyrosin. Tyrosin wird durch die Tyrosinhydroxylase zu L-Dopa umgewandelt. Die Dopa-decarboxylase bewirkt die Umformung des L-Dopa zu Dopamin, was schließlich durch die Dopamin-ß-hydroxylase in Noradrenalin umgewandelt wird. Der Hauptmetabolit des Gehirndopamins ist aber nicht das Noradrenalin sondern die Homovanillinsäure, die überwiegend aus dem Weg b) der Abb. 1 entsteht. In einer Polymerisationsreaktion bildet sich aus den Umwandlungsprodukten des L-Dopa Melanin.

2) Serotonin - Stoffwechsel

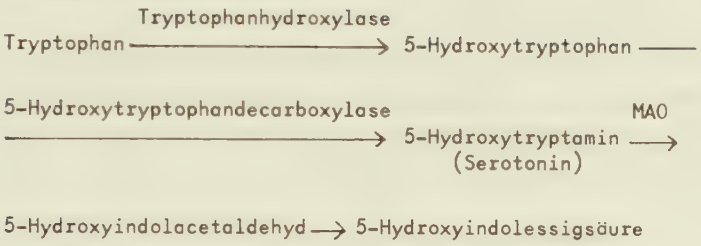

Abb. 2

Einem Abbauweg des Tryptophans liegt die Serotoninsynthese zugrunde. Tryptophan wird zu 5-Hydroxytryptophan hydroxiliert, das mittels der 5-Hydroxytryptophandecarboxylase zu Serotonin umgewandelt wird. Das letzte Abbauprodukt des Serotonins ist die Hydroxyindolessigsäure.

3) Acetylcholin - Synthese

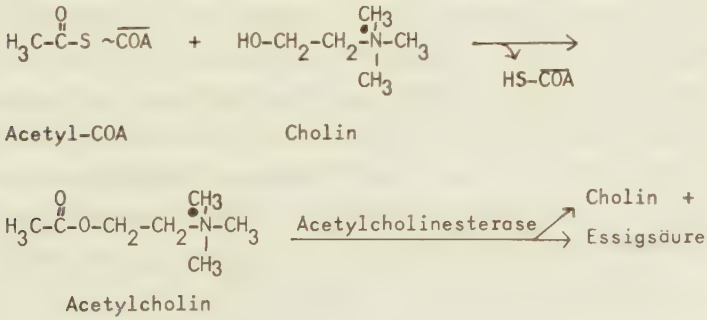

Abb. 3

Der Synthese des Acetylcholins liegt die aktivierte Essigsäure und ein Produkt des Serin - Stoffwechsels zugrunde.
Die Acetylcholinesterase spaltet Acetylcholin in Cholin und Essigsäure. Diese beiden Spaltprodukte werden zum großen Teil wieder in die präsynaptische Endigung aufgenommen und mittels Enzymen zu Acetylcholin resynthetisiert.

3. Pathologische Befunde beim Parkinsonismus

Verantwortlich für das Parkinson-Syndrom sind Umbauvorgänge und Degenerationserscheinungen bestimmter extrapyramidaler Zentren. Mit diesen pathophysiologischen Gegebenheiten ist vor allem eine Veränderung der Gehirnaminkonzentration, speziell des Dopamins, Serotonins und Noradrenalins verbunden.
Den Nachweis über den bis zu zehn Prozent des Normbereiches herabgesetzten Dopamingehalt des Striatums wie auch der Substantia nigra erbrachten 1960 Ehringer und Hornykiewicz an Gehirnen verstorbener Parkinsonpatienten. Auch das Pallidum weist eine erniedrigte Dopaminkonzentration auf. Seltener sind die melaninhaltigen Zellen des Locus coeruleus und des dorsalen Vaguskerns degenerativ verändert. Die Dopaminausscheidung im Urin war bei Parkinsonkranken ebenfalls herabgesetzt (Barbeau et al. 1962; Selby 1968). Obwohl in der Substantia nigra, im Striatum und im Pallidum die Konzentration an Homovanillinsäure vermindert war (Bernheimer, Hornykiewicz 1965), blieb die Homovanillinsäureausscheidung im Urin innerhalb des Normbereiches (Greer, Williams 1963).

Aber nicht nur die Dopaminkonzentration ist beim Morbus Parkinson erwiesenermaßen erniedrigt, sondern auch die Konzentrationen an Noradrenalin und Serotonin sinken ab. Chase (1974) hält es für möglich, daß durch die gestörte Balance zwischen Dopamin und Serotonin ein sekundärer Aktivitätsabfall serotinerger Neurone auftritt.

Die Umstände, die zu dem erheblichen Dopamindefizit führen, können als Aufbau-, Speicherungs- und Abbaustörungen angesehen werden. Untersuchungen von Bernheimer und Hornykiewicz (1962) ergaben keine L-Dopadecarboxylaseaktivitätsabnahme und auch keine verminderte Monoaminoxydase im Striatum von Parkinsonkranken. Eine Hemmung der Monoaminoxydase ergab keine Anreicherung von Dopamin im Gehirn sondern einen Noradrenalin- und Serotoninanstieg (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz 1962). Die Annahme, daß evtl. eine gesteigerte Aktivität der Katechol-O-Methyltransferase vorläge, konnten Birkmayer und Hornykiewicz (1962) ausschließen. Für eine Störung der Speicherungsmöglichkeit von Dopamin spricht der relativ hohe striatale Homovanillinsäuregehalt bezogen auf die Dopaminkonzentration (Hornykiewicz 1966). Birkmayer und Neumayer (1972) vermuteten außerdem, daß der Dopaminmangel auf einen Hemmprozeß des Syntheseweges aus den Vorstufen zurückzuführen wäre, speziell des Umbaus von Tyrosin zu Dopa. Der entscheidende Faktor wäre die Insuffizienz der Tyrosinhydroxylase.

Wie bereits an früherer Stelle beschrieben, weist das Striatum die höchste cerebrale Konzentration an Acetylcholin auf. Durch den verminderten Gehirnamingehalt kommt ein Übergewicht an Acetylcholin zustande.

Experimentell konnte an Tierversuchen gezeigt werden, daß bei Stimulierung des Nucleus caudatus und im Thalamus des Nucleus ventralis anterior die Acetylcholinkonzentration absinkt. Umgekehrt wurde durch iontophoretische Acetylcholinanwendung im Nucleus caudatus das Feuern dopaminhaltiger Nervenzellen verhindert (Vogt 1974). Die erfolgreiche Anwendung von anticholinergen Parkinsonmitteln spricht schon seit langer Zeit für eine cholinerge Komponente. Daraus resultiert, daß für die Genese der Parkinsonsymptome nicht allein die veränderte Konzentration des entsprechenden Gehirnamins verantwortlich ist,sondern daß das Parkinson-Syndrom vielmehr auf der Verschiebung des Konzentrationsgleichgewichts beruht (Goldstein et al. 1969).

Es sei noch erwähnt, daß Roberts (1974) bei Parkinsonkranken die GAD-Aktivität im Caudatus auf weniger als die Hälfte des normalen Wertes reduziert vorfand.

Untersuchungen von Pakkenberg (1962) ergaben einen veränderten Ribonucleinsäurengehalt des Globus pallidus, obwohl die Zellzahl die Norm nicht überstieg.

Ferner ergeben sich pathologisch veränderte Liquorbefunde. Abgesehen von einer syphilitisch oder tumoral bedingten Erhöhung des Gesamteiweißes und einer pathologischen Albumin- und Kolloidverschiebung nach einer Encephalitis bleibt die Gesamtaminosäurenkonzentration normal. Es ergeben sich aber in der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bezogen auf die einzelnen Aminosäuren folgende Veränderungen:
Die Aminosäuren Glycin, Serin, Threonin, Cystein und Methionin sind erhöht und der Glutaminsäuregehalt ist stark abgefallen. Außerdem ist die Konzentration an Homovanillinsäure im Liquor vermindert.

Bereits makroskopisch ist eine Abblassung der Gewebsstrukturen der diencephalen Areale zu erkennen, die dem Verlust pigmenthaltiger Zellen zugrunde liegt. Die Nervenzellen in der Substantia nigra und im Locus coeruleus bei Parkinsonkranken zeigen verstreute unpigmentierte Stellen entweder in Form blasser oft gerundeter Gebiete ohne Organellen oder charakteristische Lewy-bodies.Wenn Lewy-bodies vorzufinden sind, kann reichlich Neuromelanin peripher der Einschlüsse gelagert sein, nur noch wenig vorhanden sein oder ganz fehlen (Forno, Alvord 1974). Bis jetzt ist noch der Mechanismus, der beim Parkinsonismus den Pigmentverlust der betreffenden Gebiete bewirkt, unbekannt. Eine eventuelle Erklärung für den beobachteten Abfall von Neuromelanin in der Substantia nigra und Locus coeruleus könnte sich aus dem Syntheseweg des Pigments ergeben. Van Woert und Ambani (1974) konnten nach Abschluß ihrer Untersuchungen annehmen, daß aus Dopamin und Noradrenalin in Gegenwart von Hydrogenperoxyden mittels des Enzyms Peroxidase Neuromelanin gebildet wird. Ist nun beim Parkinsongehirn die Peroxidaseaktivität reduziert, so liegt es nahe, da auch die höchste Peroxidaseaktivität beim Gesunden in der Substantia nigra gefunden wurde, daß der Neuromelaninverlust mit diesem Enzym in Beziehung steht (Van Woert, Ambani 1974).

Alvord (1974) und seine Mitarbeiter unterscheiden zwischen Parkinsonfällen mit:

1. Lewy-bodies. Die Ätiologie dieses Typs ist unbekannt und relativ unabhängig vom Alter.

2a. Alzheimer neurofibrillärem Gewirr. Diese pathologische Veränderung ist gewöhnlich die Folge einer epidemischen Encephalitis lethargica.

2b. Alzheimer neurofibrillärem Gewirr. Bei dieser Variante ist die Ätiologie nicht geklärt.

3. Alzheimer neurofibrillärem Gewirr mit Dementia.
Diese Gruppe ist speziell mit Wahnsinn oft mit amyotrophischer Lateralsklerose verbunden. Ferner finden sich im Neocortex und im limbischen Lappen senile Plaques, im Hippocampus Sinchowicz'sche granulovacuoläre Einschlußkörper.

4. Keiner der oben genannten Veränderungen.
Fälle ohne Lewy-bodies zeigen eine Mischung aus schwerem Parkinsonismus mit großem Neuronenverlust in der Substantia nigra und einem "mild zu betrachtenden Krankheitsbild" ohne weiterschreitendem Neuronenverlust.
Bei Patienten mit Lewy-bodies in der Substantia nigra oder im Locus coeruleus schreitet die Krankheit progressiv fort und führt zu einem schweren Parkinson-Syndrom.
Generell ist zu sagen, daß der Grad des neuronalen Verlusts in der Substantia nigra mit der Schwere des Parkinsonismus und der Grad corticaler Degeneration mit Dementia korreliert ist (Alvord et al. 1974).

III. Therapeutische Möglichkeiten

1. Medikamentöse Behandlung

Das Parkinson-Syndrom gehört zu den wenigen neurologischen Erkrankungen, bei denen eine medikamentöse Behandlung Erfolg verspricht. Man sollte deshalb der medikamentösen Therapie unbedingt den Vorrang geben, vorausgesetzt natürlich, daß keine Kontraindikation bezüglich des betreffenden Präparates besteht.

Die Wahl des Medikamentes bzw. der Medikamente richtet sich nach den klinischen Symptomen des Parkinsonpatienten. Die vorliegende Arbeit soll die Wirkungsweise,sowohl den Besserungseffekt als auch die Nebenerscheinungen,der einzelnen Arzneimittelgruppen darlegen. Eine detaillierte Abhandlung bleibt deshalb späteren Abschnitten vorbehalten.

2. Operative Maßnahmen

Die Erkenntnis von Parkinson, daß es sich um eine extrapyramidale Erkrankung handelte, veranlaßte bereits seit Anfang dieses Jahrhunderts Neurochirurgen durch Ausschaltung corticaler Zentren, Operationen an peripheren Nerven und an der Medulla oblongata, Sympathektomien, Chordotomia posterolateralis, Pyramidotomia, totale Sektion der Columnia lateralis, extrapyramidale Faszikulotomie in der Medulla oblongata und durch subcorticale Operationen, die Überschußsymptome Rigor und Tremor und die Defizitsymptomatik Akinese zu beseitigen (Siegfried 1968). Das Ergebnis war mehr oder weniger unbefriedigend.

1947 führten Spiegel und Wycis die Stereotaxie ein.Sie verwandten erstmals ein Zielgerät, das die auszuschaltenden Punkte bzw. Neuronengruppen im Gehirn von außen genau traf. Das Verfahren wurde im Laufe der Zeit immer mehr präzisiert. Inzwischen sind stereotaktische Operationen zur Routine geworden.

Jede Gehirnoperation stellt ein gewisses Risiko dar. Die stereotaktische Operation sollte deshalb möglichst nur dann angewandt werden, wenn bei der medikamentösen Therapie keine Besserung eintritt.

Erwiesenermaßen zeigt sich nach stereotaktischen Eingriffen durch die Unterbrechung des übermäßigen "Impulszustroms" eine Reduzierung des Rigors und Tremors. Die Akinese wird so gut wie nicht beeinflußt.
In den meisten Fällen ist es sinnvoll, eine medikamentöse Behandlung dem operativen Eingriff nachfolgen zu lassen (Völler 1970, Baumann 1964).

Eine umfassendere Beschreibung über die Technik und Anwendungsmethoden in sub- und corticalen Bereichen bei stereotaktischen Operationen liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit und möge in der diesbezüglichen Fachliteratur nachgelesen werden.

3. Psychische Betreuung

Das Persönlichkeitsbild vieler Parkinsonkranker hat sich mit dem Auftreten der Krankheit erheblich verändert.

Einerseits liegt die Ursache der Persönlichkeitsveränderung in der Krankheit an sich, andererseits führen die krankheitsbedingten physischen Funktionsstörungen zu Depressionen, Antriebsarmut, Interessenverarmung, Schlafstörungen und dgl.
Hinzu kommen noch die Fehlreaktionen seiner Mitmenschen, die durch spürbares Mitleid oder "Erschrockensein" dem Parkinsonkranken eine weitere seelische Last aufbürden. Bei einigen Patienten ist demzufolge eine psychotherapeutische Behandlung angebracht. Jedoch würde oftmals Verständnis, das dem Parkinsonkranken in seiner Umgebung entgegengebracht würde, ausreichen, ihn seelisch zu unterstützen. Ein weiterer wichtiger Schritt besteht in der Aufklärung der Öffentlichkeit über das Parkinson'sche Krankheitsbild.

Umso leichter gelänge die soziale Eingliederung des Parkinsonkranken. Es ist für jeden Menschen und somit auch für den Parkinsonpatienten wichtig, das Gefühl zu haben, trotz seiner körperlichen Behinderung noch etwas leisten zu können.

4. Bewegungsübungen

Die Physiotherapie soll dem progredienten Verlauf der Bewegungseinschränkung und der damit verbundenen Fehlhaltung und Deformierung entgegenwirken. Die Patienten sollen sich täglich einem umfangreichen Übungsprogramm unterziehen. Das Ziel der krankengymnastischen Übungen ist die Wiedererlangung der im Laufe der Krankheit verlorengegangenen automatischen harmonischen Mitbewegungen (Völler 1970). Das Aufstellen eines sinnvollen Turnprogrammes ist individuell verschieden; jedoch sollte es abwechslungsreich gestaltet sein. Rumpf-, Hand- und Armbewegungen, Steh- und Gangübungen, mimische Gymnastik sowie Atem- und Sprechübungen sind Beispiele des täglichen Trainingsprogrammes. Eine zweckmäßige Massagetherapie und medizinische Bäder können die Bewegungsübungen sinnvoll ergänzen.
Eine frühzeitig begonnene Physiotherapie verbessert zwar die eingeschränkte Bewegungsfähigkeit, aber auf eine gleichzeitige medikamentöse Behandlung kann nicht verzichtet werden.

IV. Medikamentöse Therapie

1. Erprobung von Antiparkinson-Mitteln

1.1 Versuchsstadien

Der Versuch, das Parkinson-Syndrom mit Arzneimitteln zu behandeln, wurde schon von Parkinson unternommen. Die Möglichkeiten waren begrenzt und als "Allheilmittel" galt immer noch der Aderlaß, den Parkinson mit einer Zugsalbe ausführte.

Als weiteres gab er seinen Patienten Quecksilber, in der Hoffnung, die Symptome zu beseitigen.

Im Laufe der Zeit blieb so gut wie kein Mittel unversucht. Die Palette der versuchten Medikamente reicht vom Bariumchlorid, Strychnin, Ferrisulfat, Silbernitrat, Opium, Metrazol und von diversen Thyroid- und Parathyroidpräparaten bis zu einem Extract aus striatalen Nuclei, "Striaphorin". Die Ergebnisse blieben fast erfolglos.

1.2 Anticholinergika

Als erste wirksame Droge beim Parkinsonismus entdeckte 1874 Charcot Extracte der Solanaceen. Diese Pflanzenextracte setzen sich aus Atropabelladonna (Atropin und Hyosciamin), Hyoscyamus niger (Skopolamin und Hyosciamin) und Datura stramonium zusammen. Die reinen Alkaloide Atropin und Hyoscin wie auch die Extracte der Belladonnawurzel gehören bis heute noch zu den gebräuchlichen Parkinsonmitteln.

Einen neuen Weg zur Bekämpfung der Parkinson'schen Krankheit eröffnete 1946 die Entdeckung synthetisch hergestellter Anticholinergika. Sigwald, Bovet und Dumont (1946) beschrieben die erfolgreiche Wirkung eines Aminoäthers (Disipal^{R}) und Domenjoz, Grünthal und Hartmann (1946) eines Aminoesters (Parpanit^{R}).
Die Entwicklung führte zu weiteren anticholinergisch wirksamen Drogen, die auch Komponenten mit stärker antihistaminischem Effekt enthalten.

1.3 Indirekte dopaminmimetische Drogen

Die guten Ergebnisse, die mit Anticholinergika erzielt wurden, führten zu der Überlegung, Sympathikomimetika z.B. Ephedrin und Benzedrin zu erproben. Die Erfolge bei alleiniger Anwendung waren aber sehr unbefriedigend. Damals waren vor allem die Erzeugung von Suchtgefahr und die damit verbundenen psychischen Veränderungen sehr groß (Hartmann 1942). Mehr einem Zufall verdankten Schwab et al. (1968/69) die Entdeckung des Amantadins, eines antiviralen Mittels,als Antiparkinsonmedikation. Eine 58-jährige Frau hatte sowohl ein Parkinson-Syndrom als auch eine Influenza. Nachdem sie mit Amantadin behandelt wurde, stellte sich eine zusehende Besserung der Parkinson-Symptome ein.

Die Forschung entwickelte in den letzten 15 Jahren neue wertvolle Drogen, die den Dopaminabbau (MAO- und ß-Hydroxylaseinhibitoren) und dieperiphere Verwertung von Dopamin (Decarboxylaseinhibitor) hemmen. Untersuchungsergebnisse von Barbeau und Birkmayer ergaben unabhängig voneinander, daß der Decarboxylierungsvorgang von L-Dopa zu Dopamin beim Parkinsonismus nicht beeinträchtigt ist. Bartholini et al. erkannten 1967, daß der Decarboxylasehemmer nur einen peripheren Angriffspunkt hätte und die Bluthirnschranke nicht passieren könnte. Die Decarboxylasehemmer zeigten aus der Gruppe der Enzyminhibitoren die besten Ergebnisse. MAO-Inhibitoren sind heutzutage fast in Vergessenheit geraten, da die Nebenwirkungen ein zu großes Problem darstellen (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz 1962).

Wichtig für die Anwendung indirekt dopaminmimetischer Drogen ist, daß entweder noch intakte striatale Dopamingebiete (Hornykiewicz 1975) vorhanden sein müssen oder durch Substitution von L-Dopa ein ausreichender Dopaminspiegel garantiert sein muß. Die Wirkungsweise dieser Medikamente beruht auf der Freisetzung und/oder Inhibition der Wiederaufnahme von Dopamin.

1.4 Direkte dopaminmimetische Drogen

In diese Gruppe von Antiparkinsonmittel werden solche eingereiht, die vom endogenen Dopamingehalt des Parkinsonkranken unabhängig sind (Hornykiewicz 1975). Schwab et al. entdeckten 1951 den therapeutischen Effekt von Apomorphin beim Parkinsonismus. Die Spekulation, daß Piribedil, ein nicht katecholinerges Analog zu Dopamin, eine vollwirksame Substanz am Dopaminrezeptor darstellt, erwies sich ebenso wie bei Apomorphin, Lergotril und Bromocriptin als nicht zutreffend.

Die Wirkungsweise von Apomorphin beruht auf einer Stimulierung des Dopaminrezeptors, woraus eine Hemmung der Biosynthese von Dopamin aus Tyrosin, nämlich die Inhibition der Tyrosinhydroxylaseaktivität, (Goldstein et al. 1974) sowohl im geschädigten als auch gesunden striatalen Gewebe resultiert (Carlsson 1974). Dem Apomorphin ähnlich reagiert Piribedil mit dem Dopaminrezeptor, indem es die spezifische striatale Adenylcyclase geringfügig aktiviert (Hornykiewicz 1975). Dieses Enzym bildet cyclo-AMP, das eventuell den striatalen Dopaminrezeptor darstellt (Goldstein et al. 1974).

Das aufsehenerregendste Ereignis in der medikamentösen Therapie des Parkinsonismus war die Entdeckung von L-Dopa.
Funk beschrieb 1911 erstmals die chemische Synthese von D-L-Dopa.

Die Isolierung von Dopa aus Keimlingen und Fruchtschalen von Vicia Faba gelang 1913 Torquati. Ein vereinfachtes Herstellungsverfahren wurde im selben Jahr noch von Guggenheim vorgeschlagen. Erst 1921 synthetisierten Waser und Lewandowski das L-Isomer. Die Unsicherheit, ob Dopa eine Vorstufe des Dopamin bzw. der Katecholamine sei, konnte durch die Untersuchungen von Holtz (1938) und Blaschko (1939) zum größten Teil beseitigt werden.

Der Weg von der Erkennung des chemischen Stoffes bis zur therapeutischen Anwendung war lang.
Erst seit Ende der 50er Jahre verhalfen die Untersuchungsergebnisse erfahrener Forscher, die neurochemische Komplexität des Parkinson-Syndroms zu klären und einer wirkungsvollen Therapie mit L-Dopa zugänglich zu machen.

Den Nachweis über den hohen Dopamingehalt der Basalganglien erbrachten Carlsson, Bertler und Rosengren (1959). Der folgende Schritt bestand in der erfolgreichen Suche von Barbeau und Hornykiewicz nach der Korrelation zwischen dem Dopamingehalt dieser Gehirnstrukturen und der Krankheit. Die Vermutungen von Birkmayer, Ehringer und Hornykiewicz (1960) hatten sich bestätigt, daß ein Dopaminmangel beim Parkinsonismus bestehen müßte. Ein weiterer Beweis war die verminderte Dopaminausscheidung im Urin von Parkinsonpatienten gegenüber einer Kontrollgruppe (Barbeau 1960). Das eindeutige Dopamindefizit führte zu der Überlegung, diesen Stoff zu substituieren. Die ersten Versuche, Dopamin zu verabreichen, schlugen fehl. Dieser Mißerfolg fand eine Erklärung, als bekannt wurde, daß Dopamin durch die Blut-Hirnschranke nicht penetrieren konnte.

Hingegen erzielten 1961 Birkmayer und Hornykiewicz in Wien und Barbeau in Montreal mit der biologischen Vorstufe L-Dopa, das nach Passieren der Blut-Hirnschranke im Gehirn zu Dopamin umgewandelt wird, eine günstige Wirkung auf Akinese und Rigor. Sie applizierten L-Dopa überwiegend i.v. oder gaben kleine Dosen oral. Trotz der positiv überraschenden Ergebnisse mit L-Dopa Anfang der 60er Jahre bedurfte es noch einiger Zeit, bis sich die Verabreichung von L-Dopa weltweit durchsetzte.
Obwohl unerwünschte Begleiterscheinungen, die vor allem auf den peripheren Anstieg von Dopamin zurückzuführen sind, viele Patienten zwangen, trotz eindeutiger Besserung ihrer Krankheitssymptome die Behandlung abzubrechen und objektive Studien des öfteren den Wert von L-Dopa bezweifelten, entwickelte sich Dopa dennoch zu dem am häufigsten angewandten Medikament.

1967/68 wandte Cotzias als erster hohe orale Dosen von D-L-Dopa bis 16g/die an. Die Hauptsymptome, besonders die Akinese und der Rigor - am wenigsten der Tremor - konnten günstig beeinflußt werden. Später führte Cotzias seine Untersuchungen mit L-Form von Dopa fort.

Die kommenden Jahre standen im Zeichen einer Verbesserung bzw. einer Verlängerung des L-Dopaeffektes. Durch die Entdeckung eines neuen Enzyminhibitors, der die Dopadecarboxylase peripher hemmt, konnte die L-Dopadosis reduziert und die Wirkung intensiviert werden. Wie bereits erwähnt, erwiesen sich die herkömmlichen MAO-Hemmer und Amphetamine wegen ihrer ausgeprägten Begleiterscheinungen in den meisten Fällen als ungeeignet.

Es hat sich jedenfalls gezeigt, daß L-Dopa einen außerordentlichen Fortschritt in der Entwicklung der Parkinsontherapie brachte. Die L-Dopa-Substitution muß ein Leben lang erfolgen, was erkennen läßt, daß auch in der heutigen Zeit der Therapie Grenzen gesetzt sind.

Die näheren Untersuchungsergebnisse mit L-Dopa oder Kombinationspräparaten bleibt späteren Kapiteln überlassen.

2. Anwendung der direkten dopaminmimetischen Drogen

2.1 L-Dopa

Bartholini und Mitarbeiter (1974) bringen die verminderte dopaminerge Transmission einerseits mit der Akinese, die entscheidend durch L-Dopa gebessert werden kann, andererseits mit der Enthemmung cholinerger Neurone in Beziehung. Das cholinerge Übergewicht soll die Rigidität und den Tremor bewirken, die besonders durch Anticholinergika allein oder in Kombination mit L-Dopa vorteilhaft beeinflußt werden.
L-Dopa übt in erster Linie einen optimalen Effekt auf die Minussymptome - Akinese und Bradyphrenie -, auf das Maskengesicht und die Aphonie aus. Bei entsprechend langer Anwendung in genügender Menge lassen sich auch die Überschußsymptome - Rigor und Tremor - bessern oder sogar beseitigen (Siegenthaler 1973). Vor allem die Akinese konnte mit den klassischen Pharmaka kaum beeinflußt werden.
Die Kurzanwendung von L-Dopa, die i.v. verabreicht wird, verbessert fast nur die Akinese. Die Nachteile der i.v.-Verabreichung bestehen in dem technischen Aufwand, der stationären Behandlung und der kurzen Wirkungsdauer. Cotzias ging deshalb 1967 zu oraler Applikation mit sehr hohen Tagesdosen über.

Mit einem äquivalenten Versuchsprogramm befaßten sich zur selben Zeit - aber unabhängig von Cotzias - Yahr und seine Mitarbeiter. Sie bestätigten 1968 die guten Ergebnisse von Cotzias. Ferner gelangten sie zu der Überzeugung, daß L-Dopa im Vergleich zu den herkömmlichen Antiparkinsonmitteln eine "3 1/2 mal" bessere Wirkung aufweisen würde.
In den angelsächsischen Ländern werden auch heute noch vergleichsweise hohe Dopadosen verabreicht, während in Europa ansonsten die Maximaldosis von ca. 3-4g/die nicht überschritten wird. Der Grund für die Reduktion der hohen L-Dopadosen waren die ernstzunehmenden Nebenwirkungen, obwohl die klinischen Symptome und vorläufig der progrediente Krankheitsverlauf beachtlich gebessert werden konnten.

Es obliegt dem behandelndem Arzt, die ideale Dosis zu finden, damit der Patient subjektiv eine Besserung empfindet und die möglichen Unverträglichkeitserscheinungen weitgehend toleriert. Trotz gewisser Einschränkungen bleibt L-Dopa die wirksamste und wichtigste Droge bei der Therapie des Parkinson-Syndroms (Yahr 1968).

2.2 Ergebnisse mit L-Dopa

Dieser Abschnitt soll einen Überblick über einige der neueren Erfahrungsberichte bekannter Forscher und Ärzte, die sich schon seit Jahren intensiv mit dem Parkinson-Syndrom befaßten, vermitteln.
Das therapeutische Prinzip der L-Dopabehandlung beinhaltet die Substitution der Defizitsubstanz Dopamin. Als Folge ergeben sich zwar keine absoluten Heilungserfolge, doch individuell verschiedene und mit dem Schweregrad der Krankheit korrelierte symptomatische Besserungen.

Grundsätzlich ist die L-Dopatherapie mit größter Sorgfalt auf die individuelle Verträglichkeit des Parkinsonkranken einzustellen, um einen optimalen objektiven Befund und ein subjektives Wohlbefinden zu erhalten.

Anfänglich bestanden in den angelsächsischen und europäischen Forschungszentren unterschiedliche Meinungen über die tägliche L-Dopadosierung. Amerikanische Ärzte wandten hauptsächlich hohe Tagesdosen bis zu 10g L-Dopa an. In den europäischen Ländern wurden trotz der amerikanischen Erfolgsmeldungen die Maximaldosen von ca. 4g/die nicht überschritten. Ein weiterer Gegensatz ließ sich bei der anfänglichen Steigerung der Dosis feststellen. Die "europäische Methode" besteht in der einschleichenden Einstellung auf die tägliche Maximal- bzw. Erhaltungsdosis (Völler 1970, Birkmayer, Neumayer 1972), wobei in "Einheiten von 2-3 Tagen die Einzeldosen sukzessiv zu steigern sind" (Völler 1970).

Wichtig ist die Aufteilung in viele Einzeldosen. Amerikanische Wissenschaftler neigten zumindest in ihren ersten Untersuchungsreihen zu möglichst schneller Steigerung bis zur Maximaldosis von ca. 8-10g/die. In jüngster Zeit läßt sich aber ein internationaler Trend feststellen, die Tagesdosis auf 3-4g L-Dopa zu beschränken (Birkmayer, Neumayer 1972, Cotzias 1971).

Die neueren Untersuchungen ergaben, daß nach langer L-Dopa-Medikation, insbesondere hohe Dosen (Cotzias), die Verträglichkeit sinkt (Birkmayer, Neumayer 1972) und der Krankheitsverlauf negativ beeinflußt wird (Cotzias 1971).

Zur besseren Verträglichkeit des Medikaments wird die Einnahme nach den Mahlzeiten empfohlen. Außerdem hat sich eine Depotform eines L-Dopa-Präparates als nützlich erwiesen. Möglicherweise beeinflußt eine eiweißreiche Mahlzeit die Resorption von L-Dopa, indem L-Dopa nur in ungenügender Menge aus dem Magendarmtrakt aufgenommen wird (Bianchine et al. 1971).
Allgemein gilt, daß schwere Nebenwirkungen eine Indikation zur Reduktion des L-Dopa-Präparates darstellen.

2.2.1 Allgemeine Besserung der Symptomatik

Yahr et al. berichteten 1969 über die Erfolgsquoten an 54 Patienten, die innerhalb von einem Jahr mit hohen L-Dopa-Dosen behandelt wurden. Es ergab sich nach 4-8 Wochen eine durchschnittliche Besserung aller Symptome von 53% und nach 4-12 Monaten eine von 71%. Nach zweimonatiger L-Dopa-Applikation zeigte sich bei 79% der 80 Parkinson-Patienten von Barbeau (1969) eine Verbesserung der motorischen Funktionen um mehr als 50%. Eine deutliche Besserung (66%) der klinischen Symptome und des Allgemeinbefindens erzielten Stern et al. (1970) bei 47 Patienten, die durchschnittlich 8 Jahre das Krankheitsbild aufwiesen und zu 50% unter schwerstem Parkinsonismus litten, mit Enddosen von 2-8g/die.
Es ist wichtig, die Dosis anfangs niedrig zu halten und allmählich erst zu steigern. Schlüsselt man die Ergebnisse von McDowell (1970) bei 100 Parkinsonkranken auf, ergibt sich bei 30 Patienten eine überaus gute Besserung von ca. 85%, bei 60 Patienten beträgt sie mindestens 50%.
10 Patienten konnten entweder keine Besserung erfahren oder reagierten mit einer Verschlechterung ihrer Symptome.

Erstaunlich sind diese hervorstechenden Resultate, wenn man bedenkt, daß immerhin 80 Patienten 10 Jahre lang und die restlichen 20 Parkinsonkranken noch länger ein Parkinson-Syndrom aufwiesen.

Ebenso wie Yahr stellte auch McDowell fest, daß erst eine Anlaufzeit von ca. 1/2 Jahr benötigt wird, um überzeugende Erfolge aufweisen zu können.
Bei einer durchschnittlichen Dosis von 3g/die erzielten Calne und seine Mitarbeiter (1969) mit einem Krankengut von 26 idiopathisch verursachten Parkinsonfällen mittelmäßige bis gute Ergebnisse.

Die Bestätigung des therapeutischen Effektes ließ sich an parallel laufenden Versuchen nachweisen, bei denen den Patienten Placebos entweder ohne oder mit vorhergehender L-Dopabehandlung verabreicht wurden (Yahr et al. 1969). Wenn überhaupt bei alleiniger Placeboanwendung eine positive Wirkung erreicht wurde, bezog sie sich auf eine psychische Resonanz, d.h., die Tablettengabe an sich suggerierte dem Patienten einen Besserungseffekt. Die eigentliche Symptomatik blieb objektiv unbeeinflußt. In den Fällen, die nach vorheriger L-Dopaeinnahme plötzlich mit Placebos versorgt wurden, war bereits nach einigen Tagen eine deutliche Verschlechterung zu erkennen (Yahr et al. 1969).
Bei 91 Patienten stellten Stellar et al. (1970) eine "völlige" Beseitigung oder erstaunliche Besserung der Symptome in 75% der Fälle fest. 60 Patienten an der West Virginia University wurden 1970 mit L-Dopa therapiert. Bei ca. 65% stellte sich eine sehr gute Abnahme bis gute Verminderung der Symptomatik ein.

Eine erheblich geringere Besserungsrate beschrieben Völler und Kersten (1970) in ihren Erfahrungsberichten, die sich auf ein überaus großes Krankengut stützten.

Hinsichtlich der Besserung des Allgemeinbefindens sind die eben erwähnten Berichte von großem Interesse, jedoch geben sie keinen Aufschluß darüber, welche Symptome im einzelnen und wie stark diese beeinflußt werden. In Anbetracht des komplexen Krankheitsbildes soll in den folgenden Abschnitten detailliert auf die Wirkungsweise von L-Dopa eingegangen werden.

2.2.2 Besserung der einzelnen Krankheitssymptome

Unbestritten hat sich L-Dopa als Mittel der Wahl zur Therapie der Akinese erwiesen (LÜcking 1970, Groneberg und Struppler 1972, Birkmayer und Neumayer 1972, Barbeau 1969, Metzel 1970, Völler 1970, Andén 1970, Hornykiewicz 1970, Weiss und Chase 1971, Greer 1976).

Diese Behauptung soll aber nicht heißen, daß die restlichen Symptome so gut wie unbeeinflußt bleiben. Die ersten europäischen Erfolgsmeldungen erbrachten Birkmayer, Hornykiewicz (1961) mit bisher nie beobachtetem Antiakineseeffekt nach 50-100mg L-Dopa i.v.-Injektion. Hatten Barbeau (Canada) und Cotzias (USA) eine Besserung aller Symptome mit hohen oralen L-Dopa-Gaben erzielt, konnten die europäischen Forschungszentren in der Hauptsache eine Verbesserung der Akinese feststellen. 1970 referierte Lücking über die Wirksamkeit von Larodopa^{R} bei Akinese und Rigor. Nach einer anfänglichen Dosis von 6g/die pendelte er seine Patienten auf ca. 3,5g/die ein, womit er gute Erfolge erzielte.

Auch die Rigidität hatte sich nach Darstellung von Mawdsley (1970) in geringerem Maße gegenüber den hypokinetischen Störungen der Extremitäten, des Gesichts und beim Sprechen - jedoch verzögert - gebessert. Die hypokinetischen Veränderungen traten bereits nach 2-3 wöchiger Therapie mit durchschnittlich 4-6g/die Larodopa^{R} auf und verbesserten sich im Laufe der Zeit noch zusehends.

Eine eindrucksvolle Besserung der Akinese konstatierte auch Andén (1970) bei 6 Patienten, die mit maximal 8,25g/die in einem Kurzzeitversuch behandelt wurden.

Spontanmotorik und Reaktivbewegungen sind schon nach kurzer Zeit L-Dopaapplikation wieder möglich (Groneberg, Struppler 1972).

Die Abnahme der Akinese und Hypokinese und des Rigors macht es möglich, Mimik und Gestik zu aktivieren und fein abgestufte Willkürbewegungen wie Schreiben, Malen und Musizieren wieder auszuüben. Der Patient ist nun in der Lage, die täglichen Verrichtungen wie Waschen, Ankleiden usw. selbst wieder auszuführen (Groneberg, Struppler 1972, Yahr, Duvoisin 1972), da viele Parkinsonkranke zuvor auf die Hilfe anderer angewiesen waren. Zufriedenstellende Resultate ermittelte das Eaten-Arbeitsstudio bei 200 Kranken, die mindestens ein Jahr lang eine L-Dopamedikation erhielten. Es ergab sich eine Besserung des neurologischen Status von 80%,der Sprache, des Ganges und der Haltung von 70%. 5% der Patienten konnten als vollkommen remittiert entlassen werden. Alter und Geschlecht spielten für den Therapieerfolg keine Rolle. Jedoch war bei 10% der Parkinsonkranken, die mehr als 15 Jahre das Krankheitsbild aufwiesen, die L-Dopatherapie erfolglos (Keenan 1970).

In einem Doppelblindversuch mit jeweils 16 Parkinsonpatienten ergaben die Untersuchungen von Muenter bei hoher peroraler Levodopadosierung eine Besserung von Bradykinese, Rigor und sogar Tremor. Die Placebogruppe konnte keinen Besserungseffekt aufweisen (Muenter 1970).
Umstritten ist die therapeutische Beeinflussung des Tremors mit L-Dopa. Wird in der angelsächsischen Fachliteratur nach entsprechend langer L-Dopabehandlung oft eine eindeutige Besserung des Tremors beschrieben, so waren bzw. sind die Ergebnisse in den europäischen Ländern nicht überzeugend. Für den Tremoreffekt kann die hohe orale Anwendung von L-Dopa verantwortlich sein, die aber unwillkürlich mit größeren Nebenwirkungen verbunden ist (Birkmayer, Neumayer 1972). Mawdsley (1970) untersuchte 32 Patienten und fand nur bei 7 Patienten eine Rückbildung des Tremors. Ähnliche Ergebnisse stellte auch Lücking (1970) fest, der nur in 4 Fällen von ca. 20 Patienten eine Verminderung des Tremors beobachtete. Relativ unbefriedigende Therapieresultate erzielten auch in Bezug auf den Tremor Metzel 1970, McDowell 1970, Groneberg und Struppler 1972, Yahr und Duvoisin 1972, Müller-Fahlbusch 1972 und Greer 1976.
Die Herstellerfirmen von L-Dopa weisen ebenfalls auf den geringeren therapeutischen Erfolg hinsichtlich der Tremorbeeinflussung hin. Nach Meinung aller Forscher bleibt aber die Möglichkeit, mit L-Dopa den Tremor zu vermindern, bestehen.
Eine Untersuchung von Müller-Fahlbusch (1972) bei ca. 25 Patienten ergab ebenfalls eine deutliche Abnahme von Akinese und Rigor, während der Tremor sich kaum verbesserte. Zur sorgfältigen Überwachung und Objektivierung der Besserungsquoten wurden Listen nach der Webster Rating Scale angelegt,

zusätzlich eine Skala für vegetative und psychische Befunde erarbeitet, ein Zeichen- und Schrifttest und eine Selbstdarstellungsliste der Patienten erstellt.

Auffallend war bei den Untersuchungsergebnissen von Quandt (1971), daß der Tremor an drei getesteten Fällen mit maximal 4g L-Dopa/die anhand einer Elektromyographie deutlich abgenommen hatte (Anzahl der Patienten !!).
Aber nicht nur die Kardinalssymptome bessern sich während einer L-Dopatherapie sondern auch die Begleitsymptome des Parkinson-Syndroms. Eine Folge von Rigor und Akinese stellt die respiratorische Insuffizienz vieler Parkinsonkranker dar. Eine Zunahme des Atemvolumens und der Vitalkapazität erbrachten Untersuchungen von Paulsen und Tafrate (1970) während einer L-Dopatherapie. Diese Forscher wiesen in diesem Zusammenhang auf die häufigste Todesursache beim Morbus Parkinson hin: die Ateminsuffizienz; womit bewiesen ist, daß L-Dopa bei Ateminsuffizienz ebenso wie bei akinetischen Krisen (Danielczyk 1973) lebensrettend ist. Die akinetische Krise geht mit motorischer Erstarrung, Schluck- und Atemlähmung, Obstipation, Anurie und Kreislaufversagen einher. Ferner besserten sich mit L-Dopa Seborrhoe, Blepharospasmus, Gallenkoliken, Blasenkrämpfe und Obstipation (Paulsen, Tafrate 1970).
Das Schriftbild wird während einer L-Dopatherapie wieder deutlicher und die Buchstaben größer (Cotzias et al. 1969, Quandt 1971, Groneberg und Struppler 1972). Quandt (1971) stellte bei seinen Patienten, die vor der Behandlung eine ausgeprägte Mikrographie aufwiesen, eine wesentliche Besserung des Schriftbildes fest.

Der Aphonie kann L-Dopa erheblich entgegenwirken (Groneberg, Struppler 1972). Die Stimme der Patienten wird wieder lauter und kräftiger (Cotzias et al. 1969, Mawdsley 1970, Siegenthaler 1973).
Des öfteren finden sich bei Parkinsonkranken Blickkrämpfe, die anfangs von kurzer Dauer sind, später aber immer länger anhalten (Müller-Fahlbusch 1972). Dieses störende Symptom, das oft noch mit einem Zungen-Schlundkrampf verbunden ist, kann mit einer L-Dopatherapie gebessert werden. Okulogyre Krisen waren nach L-Dopaapplikation bei fast allen Patienten so gut wie für immer verschwunden (Mawdsley 1970).
Duvoisin et al. (1972) berichteten über die Erfolgsbehandlung bei 15 Parkinsonkranken, die spezielle Encephalitissymptome aufwiesen. Der Strabismus und die Augenmuskelkrämpfe gingen zurück oder waren beseitigt.

Abschließend sei noch erwähnt, daß zur Objektivierung der Wirksamkeit von L-Dopa klinische und neurophysiologische Testmethoden eingesetzt werden (Steinbrecher 1973). Die Feststellung von Rigor und Tremor erfolgt mittels eines Elektromyogramms. Die Bewertung der Akinese läßt sich mit einem physiological acceleration transducer, der "mit einem pick-up die Beschleunigung der Bewegung aufnimmt und über elektronische Systeme auf einem Oszilloscript die freigesetzte kinetische Energie in der Gravitationseinheit wiedergibt" (Birkmayer 1967), ermöglichen.
Bedauerlicherweise erfordern die aufwendigen technischen Testverfahren zuviel Zeit und Geldmittel, um sie als Kollektivverfahren anwenden zu können. Die klinische Beurteilung bleibt größtenteils Rating Scales oder anderen möglichst objektiven Testungen überlassen, die Fehler in der Besserungsquote nicht ausschließen.

2.2.3 Besserung der psychischen Symptome und des Intellekts

Das erste Anzeichen einer Besserung durch L-Dopa ist gewöhnlich nach kürzester Zeit ein "positives Allgemeingefühl". In zunehmendem Maße geht mit der Besserung der körperlichen Symptome ein Auftrieb der Stimmungslage und ein "Wohlbefinden" einher (Groneberg, Struppler 1972, Yahr, Duvoisin 1972). Dieselbe Erfahrung, daß sich die Bradyphrenie erheblich verbesserte, machte auch Völler, der wohl über das größte Patientengut in Europa verfügt. Übereinstimmend mit den vorhergenannten Neurologen, bemerkten auchKaeser, Ferel und Wurmser (1970) ein Verschwinden der Antriebslosigkeit, der seelischen Verlangsamung und der Interessenarmut. Ebenso stellte Selby (1971) eine Besserung der depressiven Verstimmung bei seinen Parkinsonpatienten fest. In Widerspruch zu soeben erwähnten Erfolgen stehen die Erfahrungen von Marsh, Markham (1973). Sie stellten bei 27 Patienten, die einem objektiven Persönlichkeitstest (MMPJ) unterzogen wurden, fest, daß sich nach einer L-Dopatherapie keine positiven Veränderungen der an Depressionen, Angst, Verwirrtheit, Halluzinationen, Wahnideen und anderen psychischen Störungen leidenden Parkinsonpatienten ergaben. Während die Depressionen nach 15 Monaten unverändert blieben, mußten sie nach 3 Monaten sogar eine Verschlechterung der anderen psychischen Alterationen feststellen. Der Mißerfolg, die psychotischen Zustände zu bessern, dürfte wohl auf deren endogene Ursache und/oder auf die L-Dopa spezifischen Begleiterscheinungen (s.V.1.) zurückzuführen sein.

In einer umfassenden Studie von Jacobi et al. (1974) wurden 74 Parkinsonpatienten auf ihre "allgemeine Intelligenz" vor und während einer L-Dopatherapie untersucht. Drei Testmethoden - neurologische Prüfung der hirnorganischen Leistungen, Selbstbeurteilung bzw. Konzentrationsvermögen und Denkfähigkeit, spezieller Standard-Intelligenztest wie WAIS und Porteus Maze Test, FRT, WT - wurden angewandt, die besonders Gedächtnis und Denkfähigkeit prüfen sollten. Die Befunde ergaben weder einen Anstieg noch einen Abfall der Intelligenzquoten während einer L-Dopabehandlung. Eine Ausnahme bildete die "visuell räumliche Denkleistung", die durch L-Dopa eindeutig gehoben wurde, was vermutlich als Folge der psychischen Besserung einzustufen war. Das allgemeine Intelligenzvermögen ist unabhängig von den physischen und psychischen Verbesserungsergebnissen (Jacobi et al. 1974).

Loranger et al. (1972) gelangten bei ca. 40 untersuchten Patienten (durchschnittlich 63,6 Jahre; 19 m, 21w) nach 5-13 monatiger L-Dopabehandlung (maximal 4-8g/die) zu dem Ergebnis, daß 50% der Kranken einen IQ-Anstieg von 10 Punkten aufwiesen. Sie erstellten die Befunde nach dem Wechsler Intelligenztest. Auffallend war gewesen, daß Patienten, die zuvor einen besonders niedrigen IQ hatten, im Verhältnis zu Patienten mit zuvor "hohem" IQ, einen größeren therapeutischen Erfolg erzielten.

Es besteht übereinstimmend mit Jacobi et al. (1974) keine Korrelation zwischen der Besserung von somatischen Symptomen und vor allem dem Anwachsen des Wahrnehmungs- und Auffassungsverständnisses. Spätere Untersuchungen von Loranger et al. ergaben 1973 bei dergleichen Patientengruppe einen IQ-Abfall trotz weiterbestehender L-Dopaanwendung (nach maximal 2 Jahren) bis auf den ursprünglichen IQ-Wert.

Der spätere IQ-Abfall kann vermutlich mit dem Nachlassen des pharmakologischen L-Dopaeffektes in Beziehung gebracht werden (Loranger et al. 1973). Schwierigkeiten in der Beurteilung der Intelligenzschwäche waren bei parallel auftretenden motorischen und psychischen Störungen zu beobachten (Loranger et al. 1972).

Die Meinungen über einen Intelligenzverlust im Zusammenhang mit dem Parkinson-Syndrom sind geteilt. Wie in einem früheren Kapitel erwähnt, plädiert Völler (1970) für die Nichtbeeinträchtigung der Intelligenz bei Parkinsonkranken.

Die Intelligenzschwäche dürfte gegebenenfalls auf altersbedingte Gehirnabbauvorgänge zurückzuführen sein oder als Folge einer encephalitisch oder toxischen Ursache des Parkinson-Syndroms mit entsprechenden cerebralen Degenerationen erscheinen.

Jedenfalls stellt es einen Fortschritt dar, wenn durch die L-Dopabehandlung die geistigen Leistungen, die entweder aus einem tatsächlichen Intelligenzabfall oder nur aus den störenden psychischen und motorischen Antriebsverminderungen resultieren, gesteigert werden können.

2.2.4 Langzeitstudien

Aufschluß über die Wirksamkeit von L-Dopa bei Langzeitanwendung geben uns z.B. die Studien von Birkmayer, Cotzias und Barbeau. Die Ansichten über die Eindämmung des progressiven Fortschreitens der Krankheit mit L-Dopa sind geteilt.

Cotzias (1971) folgert aus 3-Jahresstudien an seinen Patienten, daß L-Dopa die Krankheit aufhalten kann. Diese Erfahrung konnten weder Boudin et al. (1971) noch Barbeau (1976) bestätigen.

1969 berichtete Barbeau nach zweimonatiger L-Dopabehandlung eine mehr als 50%ige Besserung bei 79% der 80 Patienten. Es ist erstaunlich, daß nach 6 Jahren (Nov. 1967 - Juni 1974) nur noch 29% ein gutes Resultat erzielten (>50%). Zu bedenken ist aber, daß von den ursprünglich 80 Patienten 22% starben (unabhängig von der Krankheit) und 24% den Versuch abbrachen. Die restlichen 25% wiesen mittelmäßige Ergebnisse auf. Waren ursprünglich nach zweimonatiger L-Dopaapplikation 41% der Patienten wieder selbständig und von der Hilfe anderer unabhängig, sank nach 6 Jahren die Zahl auf 24%. Ein Vergleich mit der nicht mit L-Dopa behandelten Kontrollgruppe (17 Patienten) bewies aber dennoch den therapeutischen Erfolg von L-Dopa. Es bestand statistisch kein Unterschied zwischen den 30 Patienten mit Tagesdosen über 4g und den 50 Patienten mit weniger L-Dopa.
Aus diesen Ergebnissen zieht Barbeau (1976) den Rückschluß, daß trotz L-Dopa (1,5 - 7g/die) dem Krankheitslauf kein Einhalt geboten wird.
Birkmayer gelangte 1973 nach zwölfjähriger Erfahrung mit L-Dopa zu dem Ergebnis, daß L-Dopa die hohe Todesrate während der ersten Jahre der Krankheit verhinderte. Dieses Resultat ergab sich aus den Untersuchungen von ca. 1450 Patienten, von denen ca. 1255 mit L-Dopa behandelt wurden, sich 189 keiner Therapie unterzogen und 322 im Laufe der Zeit starben. In den ersten 4 Jahren wurden die 1255 Patienten nur mit L-Dopa therapiert, in den verbleibenden 8 Jahren wurde L-Dopa mit einem peripheren Decarboxylasehemmer kombiniert. Generell war eine Besserung von 50% nachweisbar.

2.3 Einführung von L-Dopa in Kombination mit peripheren Decarboxylasehemmern

Die Anwendung eines Decarboxylasehemmers in Verbindung mit L-Dopa war für die Parkinsontherapie ein großer Fortschritt. Seit 1964 (erst Anfang der 70er Jahre im Handel) wurde in klinischen Versuchen mit dieser Kombination eine verstärkte und verlängerte kinetische Wirkung erzielt, die anfangs nicht zu erklären war. Eine Erklärung für den Wirkungsmechanismus der Decarboxylasehemmer (Hoffmann La Roche: Ro 4-4602; Sharp und Dohme: MK-486) ergaben die Analysen von Bartholini und Pletscher (1967), die den Beweis für den hauptsächlich peripheren Angriffspunkt der Substanzen erbrachten. Die Voraussetzung für einen noch besseren L-Dopaeffekt war hiermit gegeben.

Der Erfolg in der Behandlung der Symptomatik mit dem Kombinationspräparat ist zwar qualitativ nahezu identisch mit L-Dopa, jedoch zeigen sich eine bessere Verträglichkeit, eine leichtere Steuerbarkeit der Behandlung, ein kürzerer therapeutischer Effekt und vielfältigere Kombinationsmöglichkeiten (Yahr und Duvoisin 1971/72, Barbeau et al. 1972, Birkmayer, Neumayer 1972, Schneider et al. 1973, Sweet et al. 1975).

Generell hat sich eine Kombination im Verhältnis von 4 Teilen L-Dopa und einem Teil Decarboxylasehemmer in der Therapie am wirksamsten erwiesen. Klinische Untersuchungen an 150 Fällen in den Jahren 1970/71 ergaben bei verschiedenen Kombinationsverteilungen a) 4:1, b) 3:2 - besonders bei sehr schwer betroffenen Patienten - günstigere Resultate bei a) (Birkmayer, Neumayer 1972).

Im Vergleich zu alleiniger L-Dopaanwendung kann die L-Dopadosis im allgemeinen auf 1/5 gesenkt werden (Fazio et al. 1972, Völler, Muschard 1973, Schneider et al. 1973, Martinez-Lage et al. 1973, Howse, Matthews 1973, Hanzal 1976).
Bei 30% der Patienten, die auf L-Dopa nicht ansprachen oder die Behandlung wegen Intoxikationserscheinungen abbrechen mußten, wandte Chase die Kombinationstherapie an (L-Dopa + MK-485). Die L-Dopadosis konnte dadurch auf die Hälfte und die Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert werden. Toxische Nebenwirkungen von L-Dopa können durch die Anwendung von einem Decarboxylasehemmer gemindert oder vermieden werden (Yahr, Duvoisin 1972, Barbeau et al. 1972, Steinhäusl 1973, Agnoli et al. 1973, Hornykiewicz 1975). Jedoch weist Hornykiewicz (1975) ausdrücklich darauf hin, daß zwar einige der Unverträglichkeitserscheinungen mit einem Decarboxylaseinhibitor reduziert werden können, daß aber aus der Kombinationstherapie wieder neue entstehen können.
Erstaunlich hohe therapeutische Erfolgsresultate erzielten Yahr et al. (1971) bei 38 Patienten, von denen bereits nach einer Woche 90% mit einer mehr als 50%igen Besserung auf die Kombinationstherapie antworteten. Auffallend war die geringe Anzahl von Patienten mit Nausea und Erbrechen. Den oftmals beobachteten antiemetischen Effekt bestätigen Cotzias et al. 1969, Calne et al. 1971, Chase, Watanabe 1972, Barbeau et al. 1972, Rondot, Dumas 1973, Rinne et al. 1975.
Der therapeutische Erfolg einer 2-Jahresstudie an 60 Parkinsonpatienten mit Ro 4-4602 wird von Barbeau et al. (1972) bei 79% der Kranken mit mehr als 50%iger Besserung angegeben.

Ebenso wie Yahr et al. (1971) stellten auch Barbeau et al. (1972) und Dietrichson et al. (1975) die viel rascher erreichte Stabilisierungsdosis fest, die den Vorteil einer früher einsetzenden Besserung erbrachte. Da die Wirkungsdauer von L-Dopa durch die Kombination verlängert wird, ist eine Reduktion der Teildosen pro Tag erlaubt.
Die Probleme, die bei Parkinsonpatienten mit cardialen Komplikationen bezüglich einer L-Dopabehandlung auftreten, können durch einen Decarboxylasehemmer gemindert werden (Groneberg, Struppler 1972, Barbeau et al. 1972, Rondot, Dumas 1973). Ein Decarboxylasehemmer verhindert die Entwicklung cardialer Arrhythmien(Parks et al. 1970, Calne et al. 1971, Chase, Watanabe 1972), was auf die reduzierte periphere Bildung von Katecholaminen aus L-Dopa zurückzuführen ist (Henning 1969). Die Folgen einer langdauernden L-Dopatherapie sind bradykinetische und hypotone Erstarrungsphasen (Barbeau 1976). Die Kombinationstherapie macht es möglich, diese störenden Nebenwirkungen zu vermindern (Barbeau et al. 1972).

2.4 Vergleich von L-Dopa mit der Kombination von L-Dopa und einem Decarboxylaseinhibitor

Wie bereits erwähnt, werden durch die Kombinationstherapie ebenso wie bei alleiniger L-Dopaanwendung die Symptome Akinese und Rigor stärker beeinflußt als der Tremor (Barbeau et al. 1972, Steinhäusl 1973, Przuntek 1973).
Die Gegenüberstellung der Behandlungsergebnisse mit L-Dopa und L-Dopa in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer ließ die Aussage zu, daß der therapeutische Erfolg qualitativ gleichblieb, aber in manchen Untersuchungsreihen eine geringfügige Verbesserung des Gesamtergebnisses mit der Kombination erzielt wurde (Martinez-Lage 1973).

Chase und Watanabe (1972) erreichten in einer Vergleichsstudie eine durchschnittliche Besserung der neurologischen Symptome um 63% mit L-Dopa und um 65% in Kombination mit MK-485 (Racemat). Der prozentuale Unterschied in der Bewertung der funktionellen Besserung mit den entsprechenden Präparaten ist, relativ gesehen, so gering, daß eine eindeutige Aussage nicht möglich ist. Die häufigste Beobachtung war, daß bei objektiver Betrachtung die Zahl der Patienten, die eine gute bis sehr gute Besserung sowohl bei alleiniger L-Dopaanwendung als auch in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer erreichten, nahezu gleich war (Barbeau et al. 1972, Schneider et al. 1973, Agnoli et al. 1973, Przuntek 1973). Die geringfügige Differenz der Ergebnisse ergibt sich vermutlich insofern, als die behandelnden Ärzte Krankheitssymptome vorfinden, die in ihrem Schweregrad und Erscheinungsbild individuell verschieden sind und dadurch nicht schematisch erfaßbar sind. Eine Ausnahme in der Beurteilung des therapeutischen Erfolges ergeben die Berichte von Rinne et al. (1975), die bei 94 Patienten in einer 4-monatigen Studie mit L-Dopa eine durchschnittliche Besserung von 44,7% erzielten im Gegensatz zu Benserazid (Ro 4-4602) und L-Dopa von 60,3%. Allerdings wird übereinstimmend der schnellere Wirkungseintritt des Kombinationspräparates im Vergleich zu L-Dopa beschrieben. Chase und Watanabe (1972) konnten den beschleunigten therapeutischen Erfolg an 38 Patienten feststellen. Barbeau et al. (1972) verzeichneten bereits nach 3-monatiger Therapie bei 42% der 60 getesteten Patienten eine ausgezeichnete Besserung mit L-Dopa und Ro 4-4602 im Vergleich zu 14% mit L-Dopa. Die signifikant verkürzte Zeit der therapeutischen Antwort wiesen auch Schneider et al. (1973), Martinez-Lage et al. (1973), Agnoli et al. (1973), Sweet et al. (1975) und Rinne et al. (1975) nach.

Insbesondere die Besserung der feinmotorischen Leistungen (Schneider et al. 1973) und der Bradykinese (Barbeau et al. 1972) waren die Zeichen des schnell erreichten Wirkungseintritts. Die Effekte sind umso erstaunlicher, da die Kombinationsmedikation eine Verminderung der täglichen L-Dopadosis bis zu 1/5 der bei L-Dopa allein erforderlichen Dosierung erlaubt. Als Folge ergibt sich die leichtere Handhabung für den Patienten (Przuntek 1973).

Ein wesentlicher Faktor der Kombinationsbehandlung besteht in der günstigen Beeinflussung der Nebenwirkungen, die durch alleinige L-Dopaanwendung hervorgerufen werden. Der Hauptvorteil liegt in der besseren gastrointestinalen Verträglichkeit. Vor allem Vergleichsstudien erbrachten den eindeutigen Beweis dafür, daß insbesonders Übelkeit und Erbrechen weniger ausgeprägt waren und seltener auftraten (Calne et al. 1971, Barbeau et al. 1972, Chase, Watanabe 1972, Schneider et al. 1973, Olanow, Schwartz 1973, Dietrichson et al. 1975, Rinne et al.1975). Entsprechend der bereits früher erwähnten Ergebnisse hat sich auch bei Vergleichsstudien bewiesen, daß das Risiko cardialer Arrhythmien mit derKombinationsbehandlung eingeschränkt wird (Mars, Krall 1971, Marsden et al. 1973). Ferner gelangten Calne et al. (1972), Chase, Watanabe (1972) und Marsden et al. (1973) zu dem Resultat,daß die Schwere einer orthostatisch bedingten Hypotonie mit einem Decarboxylasehemmer erheblich vermindert werden könnte. Barbeau et al. (1972) stellten ebenfalls fest, daß sich die "Frequenz der symptomatischen und asymptomatischen Hypotonie" bei der Kombination leicht reduzierte und, sofern eine Hypotonie auftrat, sich weniger stark auswirkte. Soweit eine Seborrhoe vorhanden war, konnte sie nach den Erfahrungen von Steinhäusl (1973) mit einem Decarboxylaseinhibitor vollkommen beseitigt werden, wohingegen Sprache und Mimik nur in 50% der Fälle völlig gebessert wurden.

Im Gegensatz dazu konnte Przuntek (1973) nur eine geringe Besserung der Seborrhoe und Sprachstörung feststellen. Geteilte Meinung herrscht allgmein über die Verbesserung oder Ausschaltung des "On-Off" Phänomens. Entgegen der Meinung von Sweet et al. (1975), die eine signifikante Besserung des "On-Off" Effektes nachwiesen, und Papavasiliou et al. (1972), die mit der Kombinationstherapie diese Begleiterscheinung vermieden, äußerten sich Marsden et al. (1973), die sogar eine Erhöhung des "On-Off" Effektes mit L-Dopa und Carbidopa beschrieben.

Ein weiterer Vorteil der Kombinationstherapie besteht in der unbedenklichen Anwendung von Pyridoxin bei Parkinson-Kranken. Bekanntlich beeinträchtigt Pyridoxin erheblich die therapeutische Wirkung von L-Dopa (Duvoison et al. 1969). Die zusätzliche Anwendung eines Decarboxylasehemmers toleriert eine Pyridoxingabe, obwohl Pyridoxin L-Dopa als "codedecarboxylase" entgegenwirkt, indem es den extracerebralen Abbau zu Dopamin fördert (Yahr, Duvoisin 1971, Cotzias, Papavasiliou 1971, Hanzal 1976). Obwohl Hydrazine Pyridoxin binden können, gelangt Vitamin B 6 bei entsprechend höherer Pyridoxinmenge ins Gehirn (Hanzal 1976).

2.5 L-Dopa und α -Methyldopa

Der Vollständigkeit halber sei noch die Kombinationstherapie von L-Dopa mit α-Methyldopa genannt. Methyldopa hemmt nicht nur die periphere Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin, sondern auch die cerebrale (Yahr, Duvoisin 1972). Fermaglich (1973) sammelte in einem 30-monatigen Versuchsprogramm Erfahrungen mit Methyldopa an 28 Patienten, von denen 9 L-Dopa und Methyldopa und die übrigen nur L-Dopa erhielten. Signifikant war, daß sich die tägliche L-Dopadosis bei zusätzlicher Methyldopaanwendung reduzierte.

Eine Besserung der Symptomatik erfuhren bei der Kombination alle Patienten, bei L-Dopa allein nur 57,9%. Die Nebenwirkungen waren mit Methyldopa zwar teilweise verringert, jedoch traten weitestgehend dieselben Komplikationen wie bei L-Dopa auf. Additiv hypotensive Wirkungen blieben mit Methyldopa aus.

2.6 L-Dopa und ß-Hydroxylasehemmer

Um eine optimale Dopaminanreicherung im Gehirn zu erhalten, wurden mehrmals Versuche mit ß-Hydroxylaseinhibitoren, die enzymatisch den Schritt von Dopamin zu Noradrenalin hemmen, unternommen. Die wesentlichsten in der Parkinsontherapie dürften Disulfiram und Fusarsäure sein. Birkmayer und Neumayer (1972) brachen wegen erhöhter Kollapsneigung Versuche mit Disulfiram ab. Außerdem stellten sie keine günstigere Beeinflussung einer zusätzlich angewandten L-Dopatherapie fest.

Eine Kombination von L-Dopa und Fusarsäure erwies sich als vielversprechend, zumal dadurch keine Veränderung des Serotoninspiegels herbeigeführt wurde (Hidaka 1971).
In einer Vergleichsstudie erprobten Herskovits und Gacitua (1972) die Wirkung von Fusarsäure allein und in Verbindung mit L-Dopa. Bei alleiniger Anwendung von Fusarsäure konnte keine signifikante Veränderung der Parkinson-Symptome verzeichnet werden. Eine Doppelblindstudie an 25 Patienten mit entweder L-Dopa und Fusarsäure oder L-Dopa und Placebos ergab, daß die tägliche L-Dopadosis bei L-Dopa mit Fusarsäure um 45% reduziert werden konnte, ohne den therapeutischen Effekt zu beeinträchtigen. Hinsichtlich der funktionellen Besserung verzeichneten sie keine wesentlichen Unterschiede zwischen L-Dopa allein oder in Verbindung mit Fusarsäure.

Ebenso wie bei einem Decarboxylasehemmer konnten mit einem ß-Hydroxylasehemmer die L-Dopa induzierten Nebenerscheinungen wie Nausea und Erbrechen vermindert werden. Ferner besserten sich bei zwei Patienten während einer Fusarsäurebehandlung choreoathetotische Bewegungen.

2.7 L-Dopa und L-Tryptophan

Die biologische Balance der Überträgersubstanz Serotonin ist beim Parkinson-Syndrom verändert. Die Überaktivität der cholinergen Neuronensysteme gegenüber den dopaminergen kann durch L-Dopagabe reduziert oder beseitigt werden. Die Erhöhung des cerebralen Dopamingehalts führt aber wiederum zu einer Verminderung des Serotoninspiegels (Bartholini et al. 1968, Everett, Borcherding 1970, Ng et al. 1970), der durch die "kompetitive Freisetzung des Serotonins" zustande kommt (Birkmayer, Neumayer 1972). Als Folge ergeben sich psychopathologische Verhaltensstörungen. Insbesondere bei hohen L-Dopadosen und bei der Kombinationstherapie von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer stellen sich wegen des reichen Dopaminangebots sog. Dopapsychosen (s. V. 1.) ein. Die zusätzliche Anwendung von L-Tryptophan, der Precursor von Serotonin, konnte trotz weiterer L-Dopaanwendung den psychotischen Symptomen entgegenwirken (Birkmayer, Neumayer 1972). Es gelingt mit L-Tryptophan zum größten Teil die durch L-Dopa hervorgerufenen Prodrome - Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit - und psychotischen Symptome - Wahnideen, Halluzinationen, Desorientiertheit, Delirien und dgl. - zu kompensieren (Birkmayer et al. 1972). Die i.v.-Anwendung von 5-Hydroxytryptophan bewirkte neben einer Schlafauslösung und Sedierung außerdem eine Senkung des Fiebers bei Patienten mit Hyperthermie (Birkmayer, Neumayer 1963).

2.8 Dopaminerge Agonisten

Spezifisch für die Wirkungsweise dieser Gruppe ist die Stimulation des Dopaminreceptors. Für die Behandlung des Parkinson-Syndroms haben sich vier Stoffe als geeignet erwiesen - Apomorphin, Piribedil, Lergotril und Bromocriptin (Ergotalkaloide) -. Erst in jüngerer Zeit hat man sich wieder diesen Präparaten zugewandt. Die Umstände, die zur Wiederentdeckung der dopaminergen Agonisten führten, lagen in der Erkenntnis, daß L-Dopa nicht ganz den Erwartungen entsprach, die anfangs in dieses Medikament gesetzt wurden.Erst im Laufe der Zeit stellten sich die nachteiligen Begleiterscheinungen von L-Dopa (siehe V. 1.) heraus, die trotz hervorragender Besserung der Parkinson-Symptomatik nicht zu übersehen waren.

2.8.1 Apomorphin

In erster Linie verbessert Apomorphin Tremor und Rigor (McDowell, Sweet 1975, Editorial 1976). Auch die Akinese kann des öfteren günstig beeinflußt werden (Cotzias et al. 1976, Editorial 1976). Abgesehen davon, daß Apomorphin die klinischen Symptome des Parkinson-Patienten bessert, stellt man gelegentlich eine Verminderung der durch eine Langzeittherapie mit L-Dopa hervorgerufenen Nebenwirkungen, speziell der Dyskinesien und des "On-Off" Phänomens fest (Duby et al. 1973, Cotzias et al. 1976).

Bei der zusätzlichen Anwendung von L-Dopa hingegen erfolgte keine additative therapeutische Wirkung (Duby et al. 1973). Die Folge von oral verabreichtem Apomorphin ist eine Tachyphylaxie an den peripheren, jedoch nicht an den cerebralen Dopaminrezeptoren (Cotzias et al. 1974).

Eine signifikante Besserung der Symptomatik erzielten Cotzias et al. (1976) mit N-propylnorapomorphin. Auffallend war, daß sich Gang, Haltung, Sprache und manuelle Geschicklichkeit des Parkinson-Patienten erheblich verbesserten. Außerdem war die Salivation und Seborrhoe reduziert, was zu einem"Wohlempfinden" durch diese Behandlung beitrug.
Die therapeutische Dosis von N-propylnorapomorphin liegt wesentlich niedriger als die nephrotoxische Dosis. Die Wirkung von N-propylnorapomorphin hält aber nur für eine kurze Zeit an (Barbeau 1976). Die zusätzliche Anwendung von α-Methyldopahydrazin und L-Dopa zu N-propylnorapomorphin konnte in gewissem Maße die Nebenwirkungen mindern und andererseits den therapeutischen Effekt verlängern (Cotzias et al. 1976).

2.8.2 Piribedil

Die Erfahrungen, die mit Piribedil gesammelt wurden, widersprechen sich des öfteren. Parkes et al. (1976) konnten so gut wie keinen therapeutischen Erfolg erzielen, wohingegen Chase und Shoulson (1975) bei durchschnittlich 30% der Patienten einen günstigen Effekt und Feigenson et al. (1976) eine Besserung wenigstens eines Symptoms feststellen konnten. Entscheidend für den Mißerfolg waren schwerwiegende Begleiterscheinungen, die in keinem Verhältnis zur therapeutischen Wirkung standen (McDowell, Sweet 1975, Vakil et al. 1973).

Die alleinige Anwendung von Piribedil beeinflußte vor allem Rigor und Akinese (Chase und Shoulson 1975). Eine Besserung des Tremors hob sich bei positiver Antwort auf Piribedil nach den Erfahrungen von Calne (1974) und Rinne et al. (1976) besonders hervor.

Eine Kombinationstherapie von Piribedil mit anderen Anti-parkinson-Pharmaka erbrachten in vielen Fällen eine synergistische Wirkung (Feigenson et al. 1976). Es besteht die Möglichkeit, Piribedil mit L-Dopa, Anticholinergika oder einer Kombination aus L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer anzuwenden.

Chase und Shoulson (1975) erzielten mit zusätzlicher Verabreichung von L-Dopa und einem Decarboxylaseinhibitor als mit Piribedil allein einen zweimal größeren Effekt, während Piribedil mit Anticholinergika fast keinen Unterschied im Behandlungsergebnis erkennen ließ. Im Vergleich zur Kombination von L-Dopa und Piribedil traten bei der kombinierten Piribedil-/Anticholinergikum-Therapie seltener Dyskinesien auf.
Piribedil kann besonders bei Patienten geeignet sein, die auf andere Medikamente so gut wie nicht mehr ansprechen, um wenigstens eine leichte Besserung zu erreichen (Greer 1976, Feigenson et al. 1976).

2.8.3 Lergotril

Besonders hervorzuheben ist der Antitremoreffekt von Lergotril (Editorial 1976, Lieberman et al. 1975). Bei Anwendung höherer Dosen (ca. 20mg/die) Lergotril können sich auch Rigor und Bradykinese bessern (Lieberman et al. 1975).
Durch eine Lergotril-Behandlung kann das Entstehen unwillkürlicher Bewegungen verhindert werden.

2.8.4 Bromocriptin

Die Anwendung von Bromocriptin erweist sich des öfteren, vor allem in Verbindung mit L-Dopa, als vorteilhaft (Parkes et al. 1976). Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bromocriptin sind jedoch individuell verschieden.

Einerseits vermindern sich gegenüber einer alleinigen L-Dopa-/ Decarboxylasehemmer-Therapie "On-Off" Phänomen, psychotische Komplikationen und Hyperkinesien (Gerlach 1976), andererseits sehen sich Patienten aufgrund schwerster Nebenwirkungen zur Aufgabe des Medikamentes gezwungen (Teychenne et al. 1975). Die individuelle Wirkungsweise wird auch dann deutlich, wenn zum Einen eine befriedigende oder sogar eine statistisch signifikante Besserung der Symptomatik angegeben wird (Teychenne et al. 1975, Parkes et al. 1976, Gerlach 1976), zum Anderen nur eine leichte Verbesserung der Parkinson-Symptome (Greer 1976, Parkes et al. 1976) oder überhaupt keine therapeutische Antwort erfolgt. Bromocriptin führt in erster Linie zu einer Reduktion des Tremors (Gerlach 1976, Barbeau 1976), der Akinese und einer Besserung des Allgemeinbefindens (Parkes et al. 1976, Barbeau 1976). Gerlach (1976) fand die Wirkung auf Hypokinese und Rigor nicht so überzeugend. Nach der Beobachtung von Parkes et al.(1976) ergab sich mit Bromocriptin für die motorische Leistungsfähigkeit des Parkinson-Patienten ein größerer therapeutischer Erfolg als mit Anticholinergika. Eine L-Dopatherapie sollte einer Bromocriptin-Behandlung unterlegen gewesen sein.

Obwohl zweifelsohne gute Behandlungsergebnisse mit Bromocriptin vorliegen, erscheint Teychenne et al. (1975) die Anwendung für den Routinegebrauch fraglich, da die Einstellungsdosis und spätere Erhaltungsdosis mit relativ großen Schwierigkeiten verbunden ist.

3. Anwendung von Anticholinergika und Antihistaminika

Die Therapie mit Anticholinergika oder Antihistaminika beeinflußt in erster Linie Rigor und Tremor. Die Vielzahl der Präparate erschwert die Auswahl eines geeigneten Medikamentes für den jeweiligen Patienten. Auch hier zeigt nur die Erforschung verschiedener Präparate, ob die individuelle Symptomatik optimal gebessert wird und der Patient das Mittel ohne störende Nebenwirkungen verträgt. Die Mehrzahl der Anticholinergika vermindert den Rigor besser als den Tremor. Jedoch verbessert sich z.B. nach Gabe von Cogentinol^{R}, Tremarit^{R} oder Sormodren^{R} der Tremor stärker (Umbach 1963, Ganglberger, Umbach 1965, Avenarius, Gerstenbrand 1968, Völler 1970).

Des öfteren ist eine Kombinationsbehandlung mit anderen Anticholinergika erforderlich, die hauptsächlich den Rigor beeinflussen.

Homburg 680^{R}

Eines der ältesten und immer noch gebräuchlichen Mittel ist die Bulgakur, die sich aus Belladonna-Alkaloiden zusammensetzt. Bei Anwendung von Homburg 680^{R} stellt man hauptsächlich eine Besserung des Rigors und der Blickkrämpfe sowie einen Abbruch der gesteigerten Speichel-, Tränen- und Schweißsekretion fest (Völler 1938, Zickert 1949, Birkmayer, Mentasi 1962).

In den letzten Jahren haben sich jedoch die synthetisch hergestellten Anticholinergika immer mehr durchgesetzt.

Akineton^{R}

Das Hauptmerkmal von Akineton^{R} ist die Behandlung des Rigors (Lustig 1955, Schwarz, Siebenhaar 1955, Brandt, Brandt 1955, Keller 1956, Drüen 1959, Bippus 1959, Umbach 1963, DiCristo et al. 1963). Die vegetativen Irritationen werden im allgemeinen eingeschränkt. Es trat vor allem eine befriedigende Besserung der Hyperhidrose und der Hypersalivation ein (Lustig 1955, Schwarz, Siebenhaar 1955, Bippus 1959, Umbach 1963, DiCristo et al. 1963).

In vielen Fällen bessert sich auch der Tremor (Lustig 1955, Keller 1956, Bippus 1959, DiCristo et al. 1963, Schneider et al. 1975).

Eine sekundäre Verbesserung des Allgemeinbefindens und eine auffallende Stimmungsanhebung stellten Schneider et al. (1975) anhand einer Kurzzeitstudie fest. Brandt, Brandt (1955), Drüen (1959) und DiCristo et al. (1963) beschrieben ebenfalls den positiven Einfluß von Akineton^{R} auf die psychische Lage des Parkinsonkranken. Übereinstimmend mit den Beobachtungen von Keller (1956), Gerstenbrand, Tschabitscher (1958), Steinbrecher (1958) und Matiar-Vahar (1961) beurteilten Schneider et al. (1975) die grobmotorischen Leistungen nur als geringfügig verbessert. Die feinmotorischen Leistungen verschlechterten sich sogar nach unmittelbarer Applikation von Akineton^{R}. Erfahrungsgemäß erweist sich eine Kombination mit anderen Präparaten, die speziell einen größeren Antiakinese-oder Antitremoreffekt aufweisen, als sinnvoll. Es ist u.U. empfehlenswert, bei ungenügender Tremorwirkung von Akineton^{R} zusätzlich mit Soventol zu therapieren (Brandt, Brandt 1956, Drüen 1959, Bippus 1959, Alleva 1963, DiCristo et al. 1963). Zur Therapie und Prophylaxe eines Parkinsonoids hat sich Akineton^{R} ebenfalls bewährt (Ayd jun. 1960, Oppenheimer 1961, Moldenhauer 1961, Medina et al. 1962, Rosen 1963, Brosch 1963).

Artane^{R}

Die Anwendung von Artane^{R} beeinflußt in erster Linie Rigor und Tremor (Keller 1956, Birkmayer, Mentasti 1962, Völler, Kapp 1971, Freeman, Mehta 1972).

Die Eignung für eine Langzeittherapie mit Artane retard^{R} erprobten Doshay und Schwab (1962) an 194 Patienten in einem Zeitraum bis zu 12 Jahren. Zufriedenstellende Ergebnisse erzielten außerdem Philips et al. (1950), Effron, Denker (1951), Doshay et al. (1954), Küver (1955).

Die motorischen Komplikationen eines medikamentösen Parkinsonismus konnte Ayd (1961) erfolgreich mit Artane^{R} kompensieren.

Aturbal^{R} (Aturban^{R})

Mit Aturbal^{R} wird insbesondere der Rigor günstig beeinflußt (Hughes et al. 1958, Hartmann 1958, Gerstenbrand, Pateisky 1968). Weniger gut, jedoch therapeutisch zufriedenstellend wird der Tremor vermindert. Auffallend war nach den Beobachtungen von Hartmann (1958), daß sich der Tremor nach einigen Wochen bis Monaten wieder verstärkte, obwohl er anfänglich durch Aturbal^{R} erheblich reduziert war. Nur sehr unwesentlich besserte sich die Akinese. Unterschiedlich wird die Wirkung von Aturbal^{R} auf vegetative Symptome und okulogyre Krisen beurteilt. Hartmann (1958) verzeichnete nur einen mäßigen Erfolg bei der Beseitigung von Hyperhidrose, Hypersalivation, Hyperthermie und Salbengesicht, wohingegen Keller (1959) durchaus eine beträchtliche Besserung dieser Beschwerden verzeichnen konnte. Entgegen der Erfahrung von Keller (1959) konnten Gerstenbrand und Pateisky (1958) eine Besserung von Blickkrämpfen feststellen.

Mit Aturbal^{R} wurde oftmals (ca. 60-65% der Patienten) ein als klinisch gut bis befriedigend zu bezeichnendes Behandlungsergebnis erzielt (Hartmann 1958, Gianniotti, Giberti, Spizziris 1956/57, Gerstenbrand, Pateisky 1958).

Osnervan^{R}

Die Ergebnisse, die mit einer Osnervan^{R}-Therapie erzielt wurden, zeigten eine günstige Wirkung auf den Rigor und die Stimmungslage der Parkinsonkranken, die sich bis zu einer Euphorie steigern konnte (Montuschi 1952, Schwab, Chafetz 1955, Lerner 1956, Zier, Doshay 1957, Strang 1965). In einem gesonderten Versuch, bei dem die Patienten nach dem dominierendem Symptom Rigor ausgewählt wurden, konnten bereits nach einwöchiger Therapie 60% der Kranken wieder Bewegungen ausüben, die ihnen vor der Behandlung unmöglich waren. Eine Veränderung der Psyche war aber nicht signifikant erkennbar (Tzavellas 1969).

Die Analysen von Lange, Neumayer (1959) lassen erkennen, daß Osnervan^{R} vermutlich die Akinese günstiger als den Rigor beeinflußt. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Berichten der oben genannten Autoren. Zier und Doshay (1957) und Strang (1965) konnten zwar bei einigen Fällen eine Verbesserung der Akinese beobachten, jedoch war das Hauptmerkmal auf die Verminderung des Rigors gerichtet. Die Abnahme des Tremors war wesentlich geringer als der Antirigoreffekt (Montuschi et al. 1952, Lerner 1956, Zier, Doshay 1957, Strang 1965). Schwab und Chafetz (1955) stellten anhand ihrer klinischen Beobachtungen bei 87 Patienten so gut wie keine Antitremorwirkung fest. Eine ausgeprägte Besserung der gesteigerten Salivation, der Hyperhidrosis und okulogyrer Krisen beobachtete Strang (1965). Osnervan^{R} hat sich ebenfalls als eine wirksame Hilfe zur Bekämpfung bzw. Eindämmung eines medikamentös bedingten Parkinson-Syndroms erwiesen (Gross, Langner 1962, Lichtigfeld 1964, Lapolla, Nash 1964).

ParKs 12^{R}

In erster Linie spricht auch dieses Präparat auf den Rigor an (Harder, Prelicz 1956, Kulisiewicz 1963, Deze 1974). Harder und Prelicz (1956) begrüßten ebenfalls den therapeutischen Erfolg bei medikamentös bedingtem Parkinsonismus (z.B. Clorpromazin, Rauwolfiapräparate). Im allgemeinen ist eine Zunahme der Beweglichkeit undder feinmotorischen Leistungen festzustellen.

ParKs 12 Plus^{R}

Der Vorteil dieses Kombinationspräparates mit einem tricyclischen Antidepressivum liegt in der zusätzlichen psychotropen Wirksamkeit. Einerseits bessern sich die Symptome Rigor und Akinese, weniger gut der Tremor, andererseits bewirkt ParKs 12 Plus^{R} eine Aufhellung der depressiven Stimmungslage. Außerdem war eine Besserung der vegetativen Symptome festzustellen (Deze 1974).

Benadryl[R]

Benadryl[R] gehört zu der Gruppe von Antihistaminika, die bekanntlicherweise eine atropinartige anticholinergische Wirkung besitzen. Eine Behandlung mit Benadryl[R] bewirkt in erster Linie eine Besserung des Rigors (Bercel 1951, Moore 1951). Es ist aber auch eine Beeinflussung des Tremors zu verzeichnen. Ferner übt Benadryl[R] eine muskelrelaxierende Wirkung aus, verbessert die Körperhaltung, den Gang und die Sprache. Empfehlenswert ist,zusätzlich ein Anticholinergikum zu verabreichen, um den therapeutischen Effekt zu erweitern (Keller 1956).

Die folgenden Medikamente zeichnen sich speziell durch einen besseren Antitremoreffekt aus.

Tremarit[R] (Tremaril[R])

Aufgrund von pharmakologischen Voruntersuchungen konnte bei Tremarit[R] mit einer Abnahme des Tremors, Rigors, der Salivation, der Hyperkinese und Antriebshemmung gerechnet werden (Birkmayer, Danielczyk 1960). Insbesondere über die klinischen Erfolge bei Parkinson-Patienten postencephalitischer Genese berichteten Birkmayer und Danielczyk (1960). Hervorstechend war die Verminderung des Tremors und der psychischen Symptome.

Eine eindeutige Tremordämpfung, sofern sie sich auf den feinschlägigen Tremor bezog, verzeichnete Hartmann (1960). In vielen Fällen hielt die Besserung des grobschlägigen Tremors nicht an und konnte auch durch eine Dosiserhöhung nicht mehr beeinflußt werden.

Gozanno und Millefiorini (1962) bestätigten elektromyographisch den Antitremoreffekt. Sie fanden nach Einnahme von Tremarit[R] eine Reduktion der Aktionspotentialsgröße und der Einzelpotentialsanzahl. Die starke antitremorigene Wirkung heben ebenfalls Sharkey, Strang (1966) und Völler, Kapp (1971) hervor.

Weniger ausgeprägt hingegen waren die therapeutischen Ergebnisse bei 103 Parkinson-Patienten bezüglich Rigor, Akinese und des vegetativen Systems. Eine langanhaltende psychische Anregung ließ sich bei den meisten Patienten feststellen (Hartmann 1960). Mit der Retard-Form von Tremarit^{R} konnte Münnich (1966) ein durch Neuroleptika oder Thymoleptika hervorgerufenes Parkinsonoid eindämmen oder verhindern.

Sormodren^{R}

Diesem Präparat wird insbesondere ein Antitremoreffekt zugesprochen (Umbach 1963, Avenarius, Gerstenbrand 1968, Iivanainen 1974). In einer tremormechanographischen und elektromyographischen Untersuchungsdarstellung bestätigen Ganglberger und Umbach (1965) an 32 Patienten die selektive Antitremorwirkung. Es empfiehlt sich bei fortgeschrittener Krankheit und zusätzlich starkem Rigorsymptom eine vornehmlich gegen den Rigor agierende Medikation z.B. Akineton^{R} (Umbach 1963, Avenarius, Gerstenbrand 1968) hinzuzufügen.

Cogentinol^{R}

Dieses Präparat besitzt neben dem Solanaceen-Alkaloid Benztropin eine antihistaminisch wirkende Komponente, Diphenylhydramin. In erster Linie beeinflußt Cogentinol^{R} den Tremor (Doshay et al. 1952, Avenarius, Gerstenbrand 1963, Strang 1965). Es hat sich aber auch eine Verminderung des Rigors feststellen lassen (Doshay 1956, Keller 1960, Avenarius, Gerstenbrand 1963, Strang 1965). Als sehr angenehm empfanden Patienten von Girard (1951-1953) und Keller (1959) das Nachlassen von Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen.

Ferner besserten sich vegetative Symptome, wobei Patienten mit Sialorrhoe am besten auf Cogentinol^{R} ansprachen (Doshay et al. 1952, Strang 1965). Bei vielen Parkinsonkranken trat außerdem eine Besserung des Allgemeinbefindens ein. Schlafstörungen, Ruhelosigkeit oder seelische Anspannungen können weitestgehend mit Cogentinol^{R} vermindert werden (Keller 1959).

In einer umfassenden klinischen Prüfung stellten Völler und Kapp (1971) die Hauptmerkmale anticholinergisch und antihistaminisch wirkender Therapeutika zusammen. Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die therapeutischen Ergebnisse:

	Plussymptome		Minussymptome		Begleitsymptome	
	Rigor	Tremor	Akinese	Brady-phrenie	Veget. Sympt.	Allgemein-befinden
Alkaloide (Homburg 680)	+	++	ø	ø	(+)	ø
Akineton® (2-8mg)	+++	(+)	ø	ø	(+)	ø
Aturbal® (5-20mg)	++	(+)	ø	ø	++	ø
Cogentinol® (1-5mg)	++	++	ø	ø	++	ø
Osnervan® (2,5-15mg)	+++	+	ø	ø	ø	ø
Tremarit® (5-30mg)	ø	+++	ø	ø	ø	ø
Zusatzm.: Soventol®	+	++	ø	ø	+	ø
Antidepressiva (Imipramin)	ø	ø	(+)	++	+	++
Artane® (5-15mg)	++	+	ø	ø	ø	ø

Erklärung:

ø = wirkt nicht
(+) = wirkt gering
\+ = wirkt leicht
++ = wirkt mittel
+++ = wirkt gut

(Nach Völler, Kapp 1971)

Abschließend kann gesagt werden, daß auch in der heutigen Zeit die Anticholinergika immer noch einen großen therapeutischen Wert besitzen. Sie stellen bei Unverträglichkeit von L-Dopa oder auch in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer eine wichtige Alternativlösung dar.

3.1 Kombinationstherapie mit L-Dopa

Eine alleinige L-Dopaanwendung ergibt des öfteren kein befriedigendes Ergebnis. Es kann deshalb bei ungenügenden Therapieerfolgen nützlich sein, zusätzlich eine Anticholinergika-Behandlung durchzuführen. Mittlerweile hat sich in der Praxis eine kombinierte L-Dopa- und Anticholinergika-Therapie bei vielen Parkinson-Patienten bewährt (Metzel 1970, Keenan 1970, Jenkins, Schwieger 1971, Völler, Kapp 1971, Critchley 1972, Yahr, Duvoisin 1972, Müller-Fahlbusch 1972, Steinhäusl 1973, Struppler et al. 1974, Deze 1974, van Drift 1975, Birkmayer, Neumayer 1972, Birkmayer, Mentasi 1962).

Bei der Wahl des betreffenden Anticholinergikums ist darauf zu achten, daß das Präparat die Symptome, die mit L-Dopa allein nur unbefriedigend oder überhaupt nicht beeinflußt werden, auch wirklich vermindern und beseitigen kann. Im Fall eines mit L-Dopa therapieresistenten Tremors ist es ratsam, ein Anticholinergikum zu verabreichen, das bevorzugt den Tremor dämpft. Umgekehrt empfiehlt sich zur Rigorabnahme ein Präparat wie Akineton^{R} oder Artane^{R}. Bei Unverträglichkeit bzw. Wirkungslosigkeit eines Anticholinergikums ist die Umstellung auf ein anderes sehr vorsichtig vorzunehmen, um den therapeutischen Erfolg nicht zu gefährden. Die synergistische Wirkung von L-Dopa und einem Anticholinergikum zeigt sich insbesondere in der Besserung des Tremors, der bei alleiniger L-Dopaanwendung nur unwesentlich oder erst nach langer Zeit vermindert wird (Völler et al. 1970).

Langjährige Erfahrungen haben gezeigt, daß die Resultate mit der Kombinationstherapie, evtl. auch noch mit einem Decarboxylaseinhibitor, befriedigend bis ausgezeichnet sind.

4. Anwendung von indirekt dopaminmimetischen Mitteln

Diese Gruppe von Antiparkinsonmitteln zeigt untereinander keine chemische Verwandtschaft. Die therapeutische Anwendung entstand entweder aus der Empirie oder aus pharmakologisch-biochemischen Erwägungen, speziell im Fall der Enzyminhibitoren und der Sympathikomimetika.

4.1 Amantadin

Der Wirkungsmechanismus von Amantadin ist bis heute noch unbekannt, obwohl mehrfach verschiedenartige Hypothesen aufgestellt werden. Jedoch hat es sich in der Therapie des Parkinson-Syndroms bewährt (Schwab 1969, Völler 1970, Völler, Kapp 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Rinne et al. 1973).

In Doppel-Blindversuchen ergaben sich bei alleiniger Amantandinmedikation günstige Erfolge (Völler 1970, Parkes et al. 1971, Jørgensen 1971).

Gilligan (1971) erzielte mit Amantadin bei 65% seiner Patienten (33) in erster Linie eine Besserung der Beweglichkeit. Im allgemeinen blieb ein therapeutischer Erfolg in Bezug auf den Tremor, die Muskelsteifheit und die Sprache aus. Bei einem Drittel der Patienten versagte Amantadin völlig.

Eine Langzeitstudie über 12 Monate erbrachte, daß 60% von 30 Patienten subjektiv eine Verbesserung der Beweglichkeit, des Tremors und der Gemütslage feststellten. Die restlichen Patienten brachen wegen Unwirksamkeit nach 4 Monaten die Behandlung ab (Gilligan 1971).

Als günstig erwies sich bei 20 Patienten eine Kurzzeittherapie mit Amantadin (Eadie 1971). Vor allem die Nebenwirkungen waren gering. Ein weiterer Versuch von Eadie (1971) galt, die Wirksamkeit von Amantadin nach durchschnittlich 8 Monaten zu überprüfen.

Er gelangte zu dem Ergebnis, daß die Wirkung bis zu 6 Monaten aufrecht erhalten werden konnte. Interessant war, daß bei Langzeittherapie, obwohl die Patienten anfänglich gut auf Amantadin ansprachen, eine Besserung der Symptome ausblieb.
Studien von Gerstenbrand (1971) und Weber (1971) bestätigten die Resultate von Eadie (1971). Gerstenbrand konnte an mehreren Testmethoden ersehen, daß eine Besserung der Motoraktivität, der assoziativen Fähigkeit, der visuellen Kapazität und des Erinnerungs- und Konzentrationsvermögens mit Amantadin zu erkennen war. Unabhängig von der klinischen Besserung der Symptome stellte sich bei 75% der Patienten (54) eine Antriebssteigerung ein (Gerstenbrand 1971). Interessant war die Beobachtung von Jørgensen (1971), daß Patienten mit lang bestehender und schwerer Krankheit besser auf die Therapie ansprachen als Patienten mit einem weniger stark ausgeprägten Parkinson-Syndrom.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich Amantadin besonders in den ersten Wochen der Therapie bewährt hat (Labange et al. 1973). Mit Amantadin ist es deshalb möglich, die Zeit bis zum Wirkungseintritt von L-Dopa zu überbrücken (Völler, Kapp 1971, Parkes 1971).
Spektakuläre Behandlungserfolge waren nur zu einem geringen Prozentsatz zu verzeichnen. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome bis zu höchstens 50% (van Manen 1971, Pearce 1971). Beim Vergleich von L-Dopa mit Amantadin ergab sich - sowohl im Kurzzeit- als auch Langzeitversuch - mit L-Dopa bei 60% der Patienten, mit Amantadin nur bei 50% der Patienten ein befriedigendes Therapieergebnis (van Manen 1971).

Generell waren mit Amantadin gegenüber einer L-Dopatherapie die Begleiterscheinungen weniger schwerwiegend und seltener (Völler, Kapp 1971, Gerstenbrand 1971).
Amantadin beeinflußt hauptsächlich Rigor, Akinese, Blutdruckinstabilität und Tremor, der jedoch am wenigsten gebessert wird (Fünfgeld, Homburg 1970, Völler 1970, van Manen 1971, Pearce 1971, Parsonage 1971).
Obwohl sich Amantadin durchaus als Behandlungsmethode eignet, zeigt es im allgemeinen eine geringere therapeutische Wirkung als L-Dopa (Völler 1970, Völler, Kapp 1971). Es erweist sich des öfteren als nützliche Ergänzung anderer Antiparkinsonpräparate (Gilligan et al. 1970, Appleton et al. 1970) oder als Alternative bei L-Dopaunverträglichkeit (Völler, Kapp 1971, Critchley 1972).

4.1.1 Amantadin in Kombination mit L-Dopa

Die kombinierte L-Dopa- und Amantadinanwendung zeigte häufig einen besseren therapeutischen Erfolg als die alleinige Amantadinbehandlung (Hunter et al. 1970, Schwieger, Jenkins 1970, Yahr, Duvoisin 1972, Rinne et al. 1973).
Hervorzuheben sind die Ergebnisse, die sich bei Patienten ergaben, die auf eine L-Dopatherapie allein nicht ansprachen (Birkmayer, Neumayer 1972). Es trat nach einer L-Dopa-/Amantadinkombination eine gute klinische Besserung ein, die auch biochemisch belegbar war (Danielczyk, Korten 1971). Gerade bei Patienten mit einem ausgeprägten Krankheitsbild, die L-Dopa-resistent waren oder jahrelang L-Dopa erhielten, erwies sich die Kombination bei ca. 50% als überaus günstig. Die Beobachtung, daß sich gerade bei schweren Parkinson-Fällen (Jørgensen 1971, Holmsen 1971) und bei Patienten, die die erforderliche L-Dopamenge nicht mehr tolerierten oder auf L-Dopa überhaupt nicht mehr ansprachen, L-Dopa in Kombination mit Amantadin bewährte, fand sich bestätigt (Gilland 1971, Gerstenbrand 1971).

Völler (1970), Rinne et al. (1972) und Critchley (1972) gewannen in ihren Studien den Eindruck, daß L-Dopa und Amantadin eine synergistische Wirkung besäßen, die klinischen Symptome zu bessern.
Nicht immer ergaben sich so günstige Resultate. Pearce (1971) zweifelt anhand einer Langzeitstudie einen potenzierenden Effekt der Kombinationstherapie an, was aber nicht bedeuten soll, daß gewisse synergistische Wirkungen ausgeschlossen werden können. Des öfteren war kein signifikanter Unterschied in der Beurteilung der Verbesserung aller Symptome zwischen einer L-Dopa-/Amantadin-Kombination und L-Dopa allein festzustellen (Parkes 1971, Pollock 1971). Im allgemeinen waren die Ergebnisse der Kombinationsbehandlung nicht so überzeugend, wie es anfänglich vermutet wurde.
Bis auf einige Ausnahmefälle (Jørgensen 1971, Danielczyk, Korten 1971, Gerstenbrand et al. 1971) konnte die erforderliche L-Dopadosis in Verbindung mit Amantadin nicht reduziert werden, ohne daß der optimale therapeutische Erfolg eine Einbuße erlitt (Pollock 1971, Pearce 1971, Gilland 1971).

4.1.2 Amantadin in Kombination mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer

Nachdem Parkinson-Patienten Amantadin, L-Dopa und einen Decarboxylaseinhibitor bis zu 10 Wochen erhalten hatten, stellte Savery (1976) eine Verminderung des Tremors, Rigors und der Akinese fest. Das Schriftbild und die Sprache hatten sich ebenfalls gebessert. Außerdem ließ sich gegenüber der früheren Amantadin-/L-Dopa-Medikation mit dem zusätzlich angewandten Decarboxylaseinhibitor ein günstigeres Ergebnis erzielen. Diehl (1976) berichtete von einem "global" erfolgreichen Effekt dieser Kombinationsmöglichkeit.

4.1.3 Amantadin in Kombination mit Anticholinergika

Unter dem Gesichtspunkt der besseren Beeinflußbarkeit der Parkinson-Symptomatik blieb auch der Versuch nicht aus, zusätzlich zu einer Amantadinmedikation Anticholinergika anzuwenden. Die Ergebnisse waren sehr unterschiedlich. Gelegentlich zeigten sich bei Patienten, die zuvor ausschließlich mit den herkömmlichen Anticholinergika behandelt wurden, nach zusätzlichem Verabreichen von Amantadin keine außergewöhnlichen symptomatischen Besserungserscheinungen, die nur auf die Kombinationstherapie zurückzuführen gewesen wären (Jørgensen 1971, van Manen 1971). Der therapeutische Effekt dürfte bei diesen Studien eher dem Amantadin allein zugeschrieben werden. In Fällen natürlich, wo z.B. mit Amantadin der Tremor nur schlecht beeinflußt werden kann, könnte ein Anticholinergikum eine sinnvolle synergistische Wirkung ausüben (Gerstenbrand 1971). Die Schlußfolgerung, die Pearce (1971) aus einer Langzeitstudie zog, läßt vermuten, daß ein geringfügiger Synergismus zwischen Amantadin und Anticholinergika besteht. Für eine indizierte synergistische Wirkung sprechen sich ebenfalls Parsonage (1971), Gerstenbrand (1971). Yahr, Duvoisin (1972) und Schubert et al. (1975) aus. Bemerkenswert ist, daß Jørgensen (1971) mit der Kombination eine Minderung der störenden Begleiterscheinungen, die zuvor durch die Anticholinergika aufgetreten waren, feststellte. Völler (1970) hingegen machte die Erfahrung, daß eine Kombination von Amantadin und Anticholinergika die Nebenerscheinungen der Anticholinergika verstärkte. Diehl (1975) gibt ebenfalls ein größeres Behandlungsrisiko von Amantadin mit Anticholinergika an.

Über eine Einsparung der Anticholinergikadosen berichtete Fünfgeld (1970).

4.1.4 Amantadin in Kombination mit L-Dopa und Anticholinergika

Monotherapeutisch beeinflußte Amantadin vor allem Rigor, Akinese (Labange et al.1973) und Bradyphrenie (Schwab et al. 1969, Schubert et al. 1975, Diehl 1975). Der Tremor verbesserte sich bei den Patienten von Diehl (1975) nur unbefriedigend, während Schubert et al. (1975) insbesondere den Antitremoreffekt hervorhoben. Obwohl mit der Kombinationsbehandlung die Symptome Rigor und Tremor bei ca. 40% der Patienten sich befriedigend verbesserten, stellten die Nebenwirkungen ein nicht zu übersehendes Risiko dar (Schubert et al. 1975).

4.2 Amphetamine

Eine erhöhte und verlängerte kinetische Wirkung nach einer Kombinationsbehandlung von L-Dopa und Propylhexedrin stellten erstmals Umbach und Baumann (1964) fest.

Amphetamine setzen biogene Amine an den Synapsen frei (Carlsson 1970, Birkmayer, Neumayer 1972) und verhindern ihre Rückresorption (Birkmayer, Neumayer 1972, Harris, Baldessarini 1973, Thornburg , Moore 1973). Aus diesem Wirkungsmechanismus erklärt sich das Einsetzen von Amphetaminpräparaten in der Parkinsonbehandlung. Amphetamine werden für gewöhnlich nur in Kombination mit anderen Antiparkinsondrogen verabreicht z.B. mit L-Dopa, Amantadin oder Anticholinergika (Birkmayer, Neumayer 1972, Yahr, Duvoisin 1972). Sie üben in Verbindung mit Anticholinergika eine geringfügige Besserung auf die Motoraktivität aus (Yahr, Duvoisin 1972). Der therapeutisch schlecht beeinflußbare Tremor kann gelegentlich mit einer L-Dopa-/Amphetaminkombination gemindert werden (Metzel 1970).

Vergleichsweise setzten Parkes et al. (1975) eine Doppelblindstudie mit Levoamphetamin einem Versuch mit Dextroamphetamin gegenüber. Die Patienten antworteten, wenn überhaupt, nur sehr schwach auf die zusätzliche Amphetaminbehandlung, obwohl sie eine Behandlung mit L-Dopa, Anticholinergika, Amantadin oder eine Kombination davon beibehielten. Subjektiv fühlten sich zwar alle Patienten wohler, jedoch die durchschnittliche Verbesserung der Symptome war mit ca. 20% (Levoamphetamin) und 17% (Dextroamphetamin) nicht sehr überzeugend. Auffallend war, daß Patienten mit L-Dopa und einem Amphetamin den besten Erfolg aufwiesen. Die vier schwersten Fälle wurden am meisten, die vier leichtesten am wenigsten therapeutisch beeinflußt. Von den 28 getesteten Patienten setzten nur zwei die Einnahme von einem Amphetamin fort (Parkes et al. 1975).

4.3 Monoaminoxydase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Die alleinige Anwendung von MAO-Inhibitoren (Isocarboxazid, Marplan, Niamid, Tranylcypromin, Parnate) ergab bei den Versuchen von Bernheimer et al. (1962/63) und Besson et al. (1974) keinen erhöhten Dopaminspiegel, sondern nur einen beträchtlichen Anstieg von Serotonin und Noradrenalin. Einen intensiveren und verlängerten Effekt erzielten Birkmayer und Hornykiewicz (1962) mit einer Kombinationstherapie von MAO-Hemmern und L-Dopa. Die starken Nebenwirkungen (Birkmayer 1966, Yahr, Duvoisin 1972), die dabei auftraten, zwangen aber die behandelnden Ärzte in fast allen Fällen, diesen Weg der Therapie aufzugeben (Bernheimer 1962, Birkmayer, Hornykiewicz 1962, Birkmayer 1969, Birkmayer, Neumayer 1972).

Mittlerweile wurden neue Erkenntnisse über MAO-Inhibitoren gewonnen. Youdim et al. (1972) fanden heraus, daß es zwei Formen der Monoaminoxydase gäbe, nämlich MAO-A, die hauptsächlich Serotonin, Noradrenalin, Octopamin, Tyramin und Dopamin desaminiert, und MAO-B, die Phenyläthylamin, Tyramin und Dopamin desaminiert. Es hat sich herausgestellt, daß z.B. Chlorgylin und Harmalin speziell die Form A und Deprenil^{R} (N-2-dimethyl-N-propyril-2phenyl-äthylamin-hydrochlorid) die MAO-B hemmt.

Eine Hemmung der B-Form verspricht weitaus mehr Aussicht auf Erfolg, da dadurch die enzymatische Umwandlung von Serotonin und Noradrenalin unterbleibt.
Die alleinige Anwendung von Deprenil^{R} ist nicht erfolgreich. Jedoch eine Kombination mit L-Dopa (Birkmayer et al. 1975) oder mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer zeigte gute bis sehr gute kinetische Effekte (Birkmayer et al. 1975, Barbeau 1976). Zu beachten ist, daß Deprenil^{R} mit L-Dopa oral verabreicht erfolglos blieb. Es empfiehlt sich daher eine i.v.- oder i.m.-Verabreichung.

4.4 L-propyl-L-leucyl-glycinamid (PLG)

Nair et al. (1971) synthetisierten ein Tripeptid, L-propyl-L-leucyl-glycinamid, das eine hemmende Aktivität auf die Freisetzung des hypothalamischen Melanin stimulierenden Hormons (MSH) ausübte. In Tierversuchen wurde erstmals die Wirkungsweise von PLG erprobt. Es zeigte sich, daß L-Dopa und Oxotremorin durch PLG beeinflußt werden konnten (Plotnikof, Kastin 1974). Daraufhin lag es nahe, die Wirksamkeit von PLG an Parkinsonkranken zu erforschen. Intensive Untersuchungen ergaben, besonders nach i.v.-Applikation von PLG, einen Antiparkinsoneffekt beim Menschen (Kastin, Barbeau 1972, Chase et al. 1974, Barbeau, Roy, Kastin 1976).

Bei Anwendung von PLG und L-Dopa besserten sich signifikant sowohl Akinese als auch Rigor und Tremor (Barbeau 1975). Auffallend war, daß weder klinische noch biologische Nebenwirkungen auftraten.
Der Wirkungsmechanismus des MSH-release inhibiting hormone (MIF)ist bis jetzt noch nicht bekannt. In Laboruntersuchungen stellte man bei Parkinson-Patienten erhöhte MSH-Werte fest. Unterdessen hatten auch Versuche an Parkinsonkranken gezeigt, daß sich bei Verabreichung von MSH die Parkinson-Symptome verschlechterten (Cotzias et al. 1967). Ausgehend von der Tatsache, daß PLG einen hemmenden Effekt auf MSH ausübt, und daß die oben besprochene MSH-Erhöhung mit ein Faktor für die Symptomatik des Parkinson-Syndroms ist,ist der Antiparkinsoneffekt von PLG zu verstehen.
Obwohl nicht geklärt ist, auf welchem Wege PLG in den physiologischen oder biochemischen Verarbeitungsprozeß des Menschen eingreift, eröffnet es einen neuen Weg in der Behandlung des Parkinson-Syndroms.

4.5 Phenothiazine

Die therapeutische Wirkung der Phenothiazine ist etwas umstritten. Phenothiazine lösen bekanntlicherweise in der Regel nach längerem Gebrauch ein Parkinson-Syndrom aus. Folglich sind sie beim Parkinsonismus kontraindiziert. Es hat sich jedoch ergeben, daß einige Phenothiazinderivate, vermutlich aufgrund ihrer anticholinergischen Wirksamkeit, einen geringfügigen Antiparkinsoneffekt ausüben (Yahr, Duvoisin 1972). Oelszner et al. (1971) zeigten in ihren Versuchen am Meerschweinchenileum nur eine geringe Hemmungswirkung von Phenothiazinen (Antiparkin^{R}, Caramiphen^{R}, Mydeton^{R}) im Vergleich zu Solanaceenalkaloiden oder synthetischen Anticholinergika.

Speziell für den Menschen hat sich Ethopropazin (Parsidol^{R}) als mögliches Therapeutikum erwiesen (Yahr, Duvoisin 1972), was aber auf keinen Fall in Verbindung mit L-Dopa appliziert werden sollte.
Generell dürfte die Anwendung von Phenothiazinen bei dem heute zur Verfügung stehenden Angebot an Parkinson-Therapeutika als überholt gelten.

5. Zusatztherapie

Es hat sich des öfteren als nützlich erwiesen, zur herkömmlichen medikamentösen Therapie des Parkinson-Syndroms zusätzlich Antidepressiva zu verabreichen (Barbeau et al. 1962, Völler, Kapp 1971, Birkmayer 1971, Ajuriaguerra 1971, Muscettola et al. 1972, Deze, Völler 1975). Antidepressiva helfen, vorausgesetzt natürlich, daß sie richtig dosiert sind, die psychischen Defektsymptome zu reduzieren. Durch die Anwendung tricyclischer Antidepressiva kann eine Aktivitätssteigerung (Imipraminderivate) oder eine Sedierung (Amitriptylinderivate) resultieren (Kiehlholz-Schema).
Mit Imipramin oder Amitriptylin wurde sogar eine günstige Beeinflussung der Parkinson-Symptome erzielt (Sigwald et al. 1959, Laitinen 1969, Muscettola et al. 1972, Deze, Völler 1975).
Man beobachtet gelegentlich eine Reduktion des Tremors, des Rigors, der Akinese und der vegetativen Symptome. Bei einem medikamentös bedingten Parkinsonoid konnte eine Besserung der Symptomatik erreicht werden (Morselli et al. 1970).
In Verbindung mit L-Dopa nahmen die Beweglichkeit zu und die Tonuserhöhung ab, verbesserte sich die Feinmotorik und die Gangstörungen, abgesehen davon, daß vor allem der psychische Zustand der Patienten verbessert wurde (Deze, Völler 1975).

An früherer Stelle wurde bereits die Kombination von Anticholinergika mit Soventol oder Amitriptylin erwähnt. Ebenso eignet sich eine L-Dopa- oder Amantadintherapie in Verbindung mit einem Antidepressivum, um die depressive Stimmungslage des Patienten zu verbessern (Jenkins, Schwieger 1971, Gerstenbrand 1971, Birkmayer, Neumayer 1972).
An dieser Stelle ist auch noch die antidepressive Wirkung der Amphetamine zu erwähnen, die zwar gesondert beschrieben wurden, aber ebenfalls nach den neuesten Erkenntnissen nur noch als Zusatzpräparate angewendet werden sollen.

V. Nebenwirkungen

Bedauerlicherweise treten bei den meisten Parkinson-Patienten während einer medikamentösen Behandlung störende Begleiterscheinungen auf. Die Nebenwirkungen sind individuell verschieden und mehr oder weniger stark ausgeprägt. Oftmals resultieren sie aus einer zu hoch bemessenen Tagesdosis des betreffenden Präparates. Es ist deshalb ratsam, die Erhaltungsdosis zu reduzieren, obwohl mit einer Verschlechterung der klinischen Symptome zu rechnen ist. Manche Patienten müssen sich aber erst an ein Medikament gewöhnen. Nach anfänglichen Schwierigkeiten bleiben dann die Patienten im Laufe der Behandlung beschwerdefrei oder empfinden sie nicht mehr als störend.
In der jüngeren Literatur werden im Verhältnis zum therapeutischen Erfolg nur relativ wenige Parkinsonkranke beschrieben, die die Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen abbrechen mußten. Dank der besseren Auswahlmöglichkeiten unter einer Vielzahl von Drogen oder Kombinationspräparaten ist es heutzutage möglich, die Medikamente auf den einzelnen Patienten abzustimmen und dadurch die Unverträglichkeitsreaktionen auf ein Mindestmaß zu reduzieren.

Der Parkinsonkranke muß selbst abwägen, ob er die Nebenwirkungen in Kauf nimmt, sofern seine Krankheitssymptome gebessert oder völlig beseitigt werden.

In den folgenden Abschnitten werden Nebenwirkungen erörtert, die für das betreffende Präparat spezifisch sind. Das heißt aber nicht, daß erstens jeder Patient unter Begleiterscheinungen zu leiden hat und zweitens, wenn sie vorhanden sind, immer gemeinsam auftreten. Sie können einzeln oder in beliebiger Kombination vorkommen und unterschiedlich stark ausgeprägt sein.

1. L-Dopa

Für gewöhnlich lassen sich die Nebenwirkungen von L-Dopa in vier Hauptbereiche einteilen:

1. gastrointestinale Störungen
2. kardiovaskuläre Störungen
3. psychische Störungen
4. neurologische Störungen

Von diesem groben Schema ausgehend werden die Einzelsymptome dargelegt.

Die Störungen gastrointestinaler Natur manifestieren sich vor allem in Erbrechen, Nausea, Appetitlosigkeit und damit verbundenem Gewichtsverlust. Die Symptome Erbrechen und Übelkeit treten gewöhnlich bei durchschnittlich 30-65% der Patienten auf, die mit L-Dopa behandelt werden (Timberlake 1970, Stellar et al. 1970, Haleem 1972, Yahr, Duvoisin 1972, Barbeau et al. 1972, Lieberman et al. 1975, Dietrichson et al. 1975, Girke, Xenakis 1975, Greer 1976). Die Palette der intestinalen Nebenwirkungen weist neben den oben genannten Reaktionen auch noch Diarrhoe, Obstipation , Magenschmerzen und Völlegefühl auf (Keenan 1970, Quandt 1971, Jenkins, Schwieger 1971, Birkmayer, Neumayer 1972).

Seltener sind Hämatemesis, blutiger Stuhl oder Schleimhautblutungen im Magen-Darmtrakt und im Mund- und Rachenbereich zu finden (Birkmayer, Neumayer 1972, Girke, Xenakis 1975). Gelegentlich können mit einem Anticholinergikum oder Paspertin^{R} die gastrointestinalen Beschwerden reduziert werden (Birkmayer, Neumayer 1972). Im Laufe einer L-Dopatherapie können möglicherweise Komplikationen in Form von Anurie oder Polyurie auftreten (Birkmayer, Neumayer 1972).
Es wird diskutiert, daß durch eine L-Dopatherapie auch peripher Serotonin freigesetzt wird und dadurch die Nebeneffekte im Gastrointestinaltrakt ausgelöst werden, die ein Ungleichgewicht an biogenen Aminen ausdrücken (Birkmayer, Neumayer 1972). Die periphere Anreicherung biologisch aktiver Um- und Abbauprodukte von L-Dopa, die zwangsläufig eine L-Dopamedikation mit sich bringt, trägt wesentlich zu dem Komplex der kardiovaskulären Begleiterscheinungen bei (Harrison et al. 1963, Groneberg, Struppler 1972). Weitere Erklärungen für den peripheren Mechanismus des zugeführten L-Dopa waren, daß L-Dopa eine falsche Transmittersubstanz darstelle (Yahr et al. 1969), dopaminerg vasodilatatorische Rezeptoren stimuliere (Goldberg 1972, Hamilton 1972) oder eine Störung des Renin-Angiotensin-Systems bewirke (Barbeau, Gillo-Joffroy et al. 1969, Michelakis, Robertson 1970, Fotino, Blaufox 1970, Barbeau et al. 1970, Kuchel et al. 1970).

In erster Linie sind orthostatische Regulationsstörungen (Lücking 1970, Schwarz, Fahn 1970, Martin 1971, Groneberg, Struppler 1972, Duvoisin et al. 1972, Girke, Xenakis 1975) und ein allgemeiner Blutdruckabfall ersichtlich (Mawdsley 1970, Keenan 1970, Stellar et al. 1971, Gutmann et al. 1970, Jenkins, Schwieger 1971, Barbeau et al. 1972, Groneberg, Struppler 1972, Calne 1974). Es wird vermutet, daß neben dem peripheren Mechanismus, der für den hypotensiven Effekt verantwortlich ist, auch ein zentraler vorhanden sein muß. Tierexperimentelle Versuche ergaben einen Anhaltspunkt für einen zentralen Wirkungsmechanismus von Dopamin auf die Blutdruckregulation (Henning, Rubenson 1970, Kaplan et al. 1972).

Verbunden mit den vaskulären Dysregulationen sind häufig Schwindel und gelegentliche Kollapsneigung (Keenan 1970, Muenter 1970, Gutmann et al. 1970, Jenkins, Schwieger 1971, Haleem 1972, Birkmayer, Neumayer 1972, Girke, Xenakis 1975). Interessant ist die Beobachtung von Cotzias et al. (1968) und Barjou et al. (1972), daß vorübergehend eine Hypertension auftreten kann. Dieses Phänomen verwunderte auch Reveno et al. (1973) und Wajsbort et al. (1971), die anstatt der zu erwartenden Hypotonie eine Hypertonie feststellten. Barjou et al. (1972) vermerkten in ihrem Bericht, daß Perioden mit niedrigen Blutdruckwerten mit Zeiten erhöhten Blutdruckes abwechselten. Eine Erklärung für diese Vorgänge hat sich bis jetzt noch nicht gefunden. Kardiale Probleme stellten die gelegentlich auftretenden Herzarrhythmien (Martin 1971, Barbeau et al. 1972, Birkmayer, Neumayer 1972, Calne 1974, Girke, Xenakis 1975, Greer 1976) und myocardialen Infarkte (Yahr et al. 1969, Lee et al. 1971, Barbeau et al. 1972, Calne 1974) dar, bei denen es allerdings fraglich ist, ob sie allein auf eine L-Dopatherapie zurückzuführen sind. Die arrhythmischen Funktionsstörungen lassen sich mit den herkömmlichen ß-Receptorenblocker sehr gut beeinflussen.

Im Rahmen der Nebenwirkungen sind nur die psychischen Störungen exogener Art von Bedeutung. Diese psychopathologischen Verhaltensweisen dürfen nicht mit endogenen Psychosen, die gelegentlich beim Parkinson-Syndrom vorkommen, verwechselt werden. Die L-Dopa induzierten psychischen Veränderungen reichen von "einfacheren" seelischen Störungen bis zu manifesten Psychosen. Prodrome der schweren Psychosen erscheinen in Form von Angst, Schlaflosigkeit, lebhaften Träumen bis Alpträumen, Nervosität und Unruhe (Völler, Kapp 1971, Martin 1971, Mawdsley 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Birkmayer, Neumayer 1972, Haleem 1972, Barbeau, Roy 1976).

Insbesondere bei Langzeitbehandlung mit L-Dopa können sich schwerwiegende psychische Alterationen einstellen, die mit akuten psychotischen Reaktionen wie Konfusion, Wahnideen, optischen und akustischen Halluzinationen, Agitationen, Desorientiertheit, hypomanischen Reaktionen, paranoiden Bildreaktionen, Suizidneigung und Depressionen einhergehen (Muenter 1970, Stellar et al.1970, Völler, Kapp 1971, Mawdsley 1971, Jenkins, Schwieger 1971, Martin 1971, Groneberg, Struppler 1972, Yahr, Duvoisin 1972, Critchley 1972, Barbeau et al. 1972, Haleem 1972, Duvoisin et al. 1972, Reveno et al. 1973, Damasio et al. 1973, Iizuka 1973, Girke, Xenakis 1975, Sweet et al. 1976). Delirante Zustandsbilder treten äußerst selten auf (Völler, Kapp 1971, Birkmayer et al. 1972).

In einer 6-Jahresstudie verzeichneten Sweet et al. (1976) bei ca. 33% der mit L-Dopa behandelten Patienten Dementia, die auch durch eine Dosisreduktion nicht mehr beeinflußbar war. Sweet et al. (1976) bezogen aber die große Anzahl der Fälle mit Dementia eher auf das Fortschreiten der Krankheit als auf eine direkte Wirkung der L-Dopatherapie.

Die veränderten geistigen Fähigkeiten des Parkinsonkranken stellen ein ernsthaftes Problem dar, zumal die Persönlichkeitsveränderungen doch sehr erheblich sein können (Barbeau et al. 1972). Die psychotischen Verhaltensstörungen während einer L-Dopatherapie finden aller Wahrscheinlichkeit nach eine Erklärung in der gestörten Balance zwischen Dopamin und Serotonin (Bartholini et al. 1968, Birkmayer, Neumayer 1972, Groneberg, Struppler 1972), auf die auch näher in den Abschnitten über gastrointestinale Nebenwirkungen und die Kombination von L-Dopa mit L-Tryptophan eingegangen wurde. Es besteht die Möglichkeit, mit dem Precursor L-Tryptophan die Psychosen weitestgehend zu kompensieren (Birkmayer, Neumayer 1972).

Der vermeintliche Widerspruch, der sich bezüglich der erfolgreichen Therapie von Depressionen (Bunney et al. 1969/1970, Goodwin et al. 1970, Matussek et al. 1970, Lehmann 1971, Ingvarsson 1965) und dem Entstehen von psychopathologischen Verhaltensweisen mit L-Dopa ergibt, wird durch die Interpretation von Birkmayer und Neumayer (1972) verständlich. Einerseits löst L-Dopa eine biogene Gleichgewichtsstörung aus, die zu einer Depression führen kann, andererseits kann bei einer vorhandenen endogenen bzw. exogenen Depression, die beim Parkinson-Syndrom durch ein Dopamindefizit zustande kam, L-Dopa das biogene Gleichgewicht restituieren.

Nach Meinung von Birkmayer et al. (1975) und Birkmayer und Riederer (1975) könnte aufgrund des relativ großen dopaminergen Neuronenverlustes keine Dopaminspeicherung mehr stattfinden. Anstelle der L-Dopaverwertung in den dopaminergen Neuronen wird L-Dopa in den Noradrenalin- oder Serotoninneuronen katabolisiert bzw. metabolisiert. Daraus resultiert eine Akkumulation von Serotonin, besonders im Nucleus ruber. Die Folge des SerotoninÜberschusses ist dann das psychopathologische Verhalten.

Die Behandlung psychischer Alterationen mit einem tricyclischen Antidepressivum ist an früherer Stelle besprochen worden.

Sehr selten beobachtete Begleiterscheinungen bei L-Dopa sind cerebrale Anfälle (Bruck et al. 1965, Barbeau, Gillo-Joffroy 1969) und Papillenstörungen mit Anisokorie oder Mydriasis (Godwin-Austen et al. 1969, Feise et al. 1972). Vereinzelt ist auch eine Miosis zu erkennen (Spiers et al. 1970).

Ein schwieriges Problem stellen vor allem Dyskinesien (Martin 1971, Damasio et al. 1973, Girke, Xenakis 1975, Greer 1976) und abnorme unwillkürliche Bewegungen dar (Cotzias 1971, Groneberg, Struppler 1972, Lieberman et al. 1975, Barbeau 1976).

Es treten Hyperkinesen, besonders im Mund-, Hals- und Kopfbereich, seltener am Rumpf und an den Extremitäten, choreaähnliche Zuckungen oder choreoathetotische Bewegungen auf. Zudem zeigen sich bei einigen Patienten torsionsdystonische Verkrampfungen (Keenan 1970, Schwarz, Fahn 1970, Quandt 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Müller-Fahlbusch 1972, Birkmayer, Neumayer 1972, Barbeau et al. 1972, Reveno et al. 1973, Iizuka 1973, Schneider et al. 1973, Duvoisin 1974, Girke, Xenakis 1975, Hanzal 1976, Barbeau, Roy 1976).
Ferner können Myoclonien, Muskelschmerzen und Spasmen insbesondere in den Beinen vorkommen (Klawans et al. 1976, Greer 1976).
Myoclonien manifestieren sich in der Regel erst nach einer Langzeittherapie mit L-Dopa. Sie sind vermutlich Ausdruck einer L-Dopa induzierten Dysregulation der Serotoninaktivität, da Myoclonien mit einem spezifischen Serotoninantagonisten, Methysergid, eliminiert werden können (Klawans et al. 1975).
In seltenen Fällen beobachtet man eine muskuläre Hypotonie, aus der eine Dysphonie resultieren kann. Diese Dysphonie darf aber nicht mit den Sprachstörungen verwechselt werden, die dem Parkinson-Syndrom zu eigen sein können (Girke, Xenakis 1975).

Bereits zwei Monate nach Therapiebeginn diagnostizierte Barbeau (1976) schon bei 50% seiner Patienten und nach dreijähriger Behandlung bei 89,5% Dyskinesien. Nach ca. fünf-sechs Jahren sank die Prozentzahl wieder auf 55%, was aber auch mit der Reduktion der Gesamtdosis von L-Dopa von ca. 30% in Verbindung gebracht werden muß; denn entscheidend für das Auftreten von unwillkürlichen Bewegungen ist die maximale L-Dopadosis/die und die Anwendungsdauer. Dyskinesien drücken ein Überschreiten des tolerierbaren Dopaminniveaus aus (Birkmayer, Neumayer 1972, Barbeau 1976). Die Konsequenz besteht in der Reduktion der täglichen L-Dopadosierung und evtl. in der Anwendung von dopaminergen Agonisten (z.B. Apomorphin) oder einem anderen Präparat.

Die Schwierigkeit liegt in dem nun verminderten L-Dopaangebot. Einerseits bedeutet es möglicherweise verminderte oder nicht mehr vorhandene Dyskinesien, andererseits können dann die mit der höheren L-Dopadosis günstig beeinflußten Krankheitssymptome wieder auftreten, da die L-Dopamenge nicht mehr ausreicht. Allgemein kann man sagen, daß Dyskinesien sehr schwer unter Kontrolle zu bringen sind.

Einen neuen Typ dyskinetischer Erscheinungsformen entdeckte Barbeau (1976) bei schweren Parkinsonfällen, die drei Jahre mit L-Dopa behandelt wurden. Dieses Phänomen bezeichneten Barbeau und seine Mitarbeiter als "diphasic dyskinesia" (biphasische Dyskinesien) (Barbeau 1976). Die Symptome beginnen gewöhnlich ca. drei Stunden nach Einnahme von L-Dopa und dauern 30-60 Minuten an. Man beobachtet heftige unwillkürliche Bewegungen, die manchmal die Schwere eines Hemiballismus erreichen, und die immer von einer Verschlechterung des Extremitätentremors begleitet sind. Währenddessen steigt sowohl der Puls als auch der Blutdruck an. Nicht selten sieht man eine Retrotorsion des Kopfes und des Halses. Die Patienten klagen unterdessen auch über Schmerzen und Brennen in den Beinen und Füßen. Der Vorfall endet mit einem Aufleben des Rigors und der Akinese und der Reduktion des Tremors auf sein früheres Niveau.
Bedauerlicherweise kehren nach mehrjähriger L-Dopabehandlung akinetische Symptome wieder (Cotzias et al. 1969, Damasio et al. 1973, Barbeau 1973/1974/1976). Barbeau (1976) teilt sie in drei Typen ein, nämlich: 1. End of Dose Akinesia, 2. "On-Off"Phänomen, 3. Akinesia paradoxica oder "Hypotonic Freezing" (dieser Ausdruck ist nicht mit der herkömmlichen Bedeutung zu verwechseln, die Barbeau seinerseits "kinesia paradoxica" bezeichnet).

Sobald die wirkungsvolle Levodopakonzentration an den adäquaten Receptorenstellen im Striatum abnimmt (Fahn 1974, Sweet, McDowell 1974, Barbeau 1976), gewöhnlich 3-4 Stunden nach der L-Dopaeinnahme, treten die Kardinalsymptome, Rigor, Tremor und Akinese wieder auf. Anschließend beobachtet man eine Phase dyskinetischer, jedoch keiner abnormen unwillkürlichen Bewegungen. Der Zeitraum zwischen der Einnahme von Levodopa unddem Auftreten dieser "Akinesie" wird im Laufe der Jahre immer kürzer (Barbeau 1976, Marsden, Parkes 1976).
Das "On-Off" Phänomen zeigt Phasen mit Dyskinesien und Hypermotilität abwechselnd mit akinetischen Perioden (Damasio 1973, Carlsson 1974, Mendez et al. 1974, Marsden, Parkes 1976, Barbeau 1976). Eine "On-Off" Periode kann von panischen Ängsten, Flush, intensivem Schwitzen und starken Beinschmerzen begleitet sein (Marsden, Parkes 1976). Ein Wiederauftreten von Dyskinesien, die gelegentlich aber auch fehlen können, deuten das Ende einer "Anfallsphase" an. Gewöhnlich ist dieser Vorgang an keinen spezifischen Tagesrhythmus gebunden, ist zeitlich unbegrenzt und verschlechtert sich im Laufe der Therapie (Sweet, McDowell 1974, Duvoisin 1974). Häufig leiden die Patienten unter diesem Phänomen, die zuvor über einen längeren Zeitraum abnormale unwillkürliche Bewegungen (Barbeau 1976) oder eine Choreoathetose (Markham 1974) aufwiesen.
Es besteht die Annahme, daß diese Nebenerscheinungen auf einen dauerhaften oder temporären Mangel an L-Dopa im Plasma zurückzuführen sind. Möglicherweise können, speziell im Fall des "On-Off" Phänomens, die Dyskinesien mit einem Anstieg an methylierten Dopaminderivaten verbunden sein (Markham 1974, Barbeau 1976).
Ein weiteres Problem der Langzeittherapie mit L-Dopa stellt ein Phänomen dar, das ähnlich der "kinesia paradoxica" durch psychischen Streß oder Angstsituationen ausgelöst wird und deshalb von Barbeau (1976) und Marsden, Parkes (1976) als Akinesia paradoxica oder "Hypotonic freezing" beschrieben wird.

Die Patienten reagieren auf psychische Belastungen mit Bewegungsunfähigkeit. Sie scheinen wie erstarrt ("freezing") zu sein. Charakteristisch für diese Nebenerscheinungen ist eine Verminderung des Muskeltonus, besonders in den Beinen, und die Prädisposition, leicht und häufig hinzufallen. Es ist nicht ungewöhnlich, daß eine "Hypotonic freezing"-Reaktion auch während eines "On-Off" Effektes auftreten kann, wobei kein Unterschied zwischen dyskinetischen und akinetischen Phasen besteht. Die Episoden des "Hypotonic freezing" sind kurz und nur selten von Somnolenz oder Persönlichkeitsveränderungen begleitet. Es besteht die Annahme, daß dieses "Hypotonic freezing" Phänomen an Noradrenalin gebunden ist. Barbeau (1976) schließt daraus, daß Gehirnareale, die vom Locus coeruleus aus innerviert werden, pathologisch verändert sind.
Schließlich stellt sich noch das Problem der sexuellen Stimulierung durch L-Dopa (Rinne et al.1970, Mawdsley 1970, O'Brien et al.1971, Critchley 1972, Birkmayer, Neumayer 1972). Sollte die Zunahme der Libido als störend empfunden werden, erhebt sich die Frage der Reduktion der L-Dopadosierung. Eine mögliche Erklärung für den Wirkungsmechanismus von L-Dopa auf das Sexualempfinden könnten tubero-infundibuläre Dopaminneurone (Fuxe, Hökfelt 1966), die an der Kontrolle der gonadotropen Hormonsekretion partizipieren, indem sie die Sekretion von LHRF, FRF und PIF hemmen (Fuxe et al. 1974), sein.

1.1 L-Dopa und Decarboxylasehemmer

Die Komplikationen, die während einer kombinierten L-Dopa-/Decarboxylasehemmer-Therapie auftreten, unterscheiden sich quantitativ prinzipiell nicht von den Nebenwirkungen während einer alleinigen L-Dopabehandlung. Im Vergleich zu L-Dopa allein ergeben sich aber qualitative Unterschiede in der Beurteilung der Begleiterscheinungen. Ebenso wie mit L-Dopa lassen sich die Nebenwirkungen in dieses grobe Schema mit gastrointestinalen, kardiovaskulären, psychischen und neurologischen Störungen einteilen.

Jedoch liegt bei der Kombinationsbehandlung das Hauptgewicht auf den psychischen und neurologischen Nebenerscheinungen. Wie bereits bei den Therapiemaßnahmen mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer besprochen worden ist, ist der Prozentsatz der Patienten, die über gastrointestinale und kardiovaskuläre Beschwerden klagen, erheblich gesunken. Sollten gastrointestinale Störungen in Form von Magenschmerzen, Nausea, Erbrechen und Appetitminderung während einer Kombinationsbehandlung vorkommen, sind sie im allgemeinen schwächer (Yahr et al. 1971, Groneberg, Struppler 1972, Yahr, Duvoisin 1972, Barbeau et al. 1972, Chase, Watanabe 1972, Steinhäusl 1973, Schneider et al. 1973, Przuntek 1973, Marsden et al. 1974, Rinne et al. 1975, Barbeau, Roy 1976, Greer 1976). Przuntek (1973) stellte außerdem bei ihren Studien Klagen über Geschmacksverfälschungen fest. Barbeau und Roy (1976) bemerkten bei einigen Patienten eine Enuresis.

Ähnlich wie bei den gastrointestinalen Beschwerden sind die kardiovaskulären Störungen wesentlich schwächer ausgeprägt und seltener vorzufinden. Sofern ein allgemeiner Blutdruckabfall und eine orthostatische Hypotonie feststellbar sind, handelt es sich jedenfalls um Störungen leichteren Grades (Calne et al. 1971/1972, Barbeau et al. 1972, Yahr, Duvoisin 1972, Schneider et al. 1973, Przuntek 1973, Marsden et al. 1974, Celesia, Wanamaker 1976). Da durch einen Decarboxylasehemmer der periphere Dopamingehalt vermindert ist, läßt sich das seltenere Auftreten einer Hypotonie dadurch erklären, daß nämlich L-Dopa bei der Kombination nur noch durch einen zentralen Mechanismus (Henning, Rubenson 1970) eine Hypotonie auslösen würde (Barbeau et al. 1972). Erfreulicherweise sind Herzrhythmusstörungen bei der gleichzeitigen Verabreichung eines Decarboxylaseinhibitors fast ausgeschlossen (Barbeau et al. 1972, Calne 1974).

Bei einigen Parkinsonkranken beobachtete man Ödeme und dyspnoeische Anfälle (Barbeau, Roy 1976).
Akute psychische Störungen treten auch bei der Kombinationstherapie auf (Barbeau, Roy 1976, Celesia, Wanamaker 1976). Barbeau et al. (1972) berichteten, daß nach ihrer Erfahrung psychotische Symptome wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitationen und Depressionen weniger häufig vorkamen und sich erst nach ca. 6 Monaten manifestierten. Gegen eine verminderte Anzahl psychischer Komplikationen, bereits am Anfang der Behandlung, sprechen die Resultate von Calne et al. (1971), Yahr, Duvoisin (1972), Przuntek (1973) und Sweet et al. (1975), die insbesondere über Konfusion, Agitation und paranoide Psychosen referierten. Interessant war die Beobachtung von Rondot und Dumas (1974) oder Agnoli et al. (1974), daß vergleichsweise mit Ro4-4602 bei MK-486 sich keine psychischen Nebenreaktionen ergaben.

Die auffallendste Komplikation bilden abnorme unwillkürliche Bewegungen und Dyskinesien (Calne et al. 1971, Cotzias 1971, Groneberg, Struppler 1972, Yahr, Duvoisin 1972, Barbeau et al. 1972, Chase, Watanabe 1972, Howse, Matthews 1973, Schneider et al. 1973, Steinhäusl 1973, Przuntek 1973, Martinez-Lage et al. 1974, Olanow, Schwartz 1974, Marsden 1974, Agnoli et al. 1974, Duvoisin 1974, Lieberman et al. 1975, Dietrichson et al. 1975, Rinne et al. 1975, Sweet et al. 1975, Celesia, Wanamaker 1976, Barbeau, Roy 1976). Sie treten gewöhnlich bei der Kombinationstherapie etwas häufiger und früher als bei reiner L-Dopaanwendung auf. Vorzugsweise erscheinen buccolinguale Dyskinesien und choreiforme Bewegungen (Barbeau et al. 1972, Steinhäusl 1973, Rinne et al. 1975). Zusätzlich beobachtet man bei einigen Patienten dystonische und athetotische Bewegungen (Barbeau et al. 1972, van Drift 1975), Krämpfe und Muskelschmerzen (Barbeau, Roy 1976).

Im Gegensatz zu L-Dopa allein sind die Nebenwirkungen der Kombinationsbehandlung persistierender und therapieresistenter, auch wenn die tägliche Dosis des Kombinationspräparates reduziert wird (Barbeau et al. 1972).

Eine Vergleichsstudie von Rondot und Dumas (1974) zwischen Ro4-4602 und MK-486 erbrachte bei den dyskinetischen Störungen keinen signifikanten Unterschied. Im Widerspruch dazu stehen die Resultate von van Drift (1975), der in einer Langzeitstudie bei Madopar^{R} vermehrt Hyperkinesien diagnostizierte als bei Nacom^{R}, obwohl die L-Dopadosis vergleichbar war. Ferner stellte er fest, daß das Vorkommen unwillkürlicher Bewegungen bei Madopar^{R} wesentlich dosisabhängiger waren als bei Nacom^{R}. Außerdem zeigten sich nach Umstellung einer langjährigen Behandlung mit reinem L-Dopa auf ein Kombinationspräparat erheblich intensivere und häufiger auftretende kinetische Nebeneffekte.

Die Entwicklung einer "End of Dose Akinesia", Akinesia paradoxica, biphasic Dyskinesia und eines "On-Off" Phänomens manifestierten sich mit einigen Varianten auch in Verbindung mit einem Decarboxylaseinhibitor (Barbeau et al. 1972, Agnoli et al. 1974, Sweet et al. 1975, Barbeau, Roy 1976, Celesia, Wanamaker 1976). Im Gegensatz zu den Erfahrungen von Sweet et al. (1975), die eine Besserung des "On-Off" Effektes feststellten, berichteten Agnoli et al. (1974) von keiner wesentlichen Beeinflussung des "On-Off" Phänomens mit Ro4-4602 oder MK-486. Auffallend war die Beobachtung von Cotzias (1971), daß hypokinetische Episoden in Verbindung mit einem Decarboxylaseinhibitor seltener zu sehen waren.

1.2 L-Dopa und ß-Hydroxylasehemmer

Sieht man von dem veralteten Medikament Disulfiram ab, bestehen auch bei der Kombination Fusarsäure und L-Dopa die spezifischen Begleiterscheinungen , die sich während einer reinen L-Dopatherapie ergeben. Eine Ausnahme besteht darin, daß die Nebenwirkungen, speziell des gastrointestinalen Bereiches und des motorischen Funktionenkreises, vermindert sein können (Herskovits, Gacitua 1972). Es ist eine Besserung von Nausea, Erbrechen und choreoathetotischen Bewegungen erkennbar. Jedoch werden auch Störungen bemerkt, die auf das Kombinationspräparat zurückzuführen sind; nämlich Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Herzklopfen, paroxysmale Tachykardien und psychomotorische Erregungen. Die beiden letztgenannten Effekte zwingen den behandelnden Arzt, die Dosis zu reduzieren (Herskovits, Gacitua 1972).

2. Anticholinergika

Die Nebenwirkungen von Anticholinergika sind weitestgehend bekannt. Die Störungen, die bei Einnahme einer anticholinergisch wirkenden Droge auftreten können, konzentrieren sich hauptsächlich auf vegetative Fehlsteuerungen: im einzelnen auf die Augenmuskelfunktion, cholinergische Drüsensekretionsvorgänge des Organismus, gastrointestinale Reaktionen, die Blasenmuskelfunktion, kardiovaskuläre Bereiche und teilweise auf zentrale Funktionen. Außerdem beobachtet man psychische Alterationen.

Im wesentlichen beziehen sich die Nebenwirkungen am Auge auf Akkomodationsstörungen (Lerner 1956, Harder, Prelicz 1956, Boardman et al. 1962, Strang 1965, Münnich 1966, Gilligan 1971, Völler, Kapp 1971, Yahr, Duvoisin 1972) und auf eine Amblyopie (Montuschi 1952, Schwab, Chafetz 1955, Zier, Doshay 1957, Kruse 1960). Nur äußerst selten tritt ein Glaukom auf (Gilligan 1971). Anzunehmen ist in einem solchen Fall, daß der Patient aufgrund einer anatomischen bzw. physiologischen Veränderung prädisponiert ist.

Für den Patienten kann eine überaus verminderte Tränen-, Speichel- oder Schweißsekretion sehr unangenehm sein (Schwab, Chafetz, 1955, Lerner 1956, Harder, Prelicz 1956, Zier, Doshay 1957, Birkmayer, Danielczyk 1960, Münnich 1966, Tzavellas 1969, Völler, Kapp 1971, Gilligan 1971, Yahr, Duvoisin 1972). Jedoch lassen sich diese Begleiterscheinungen oft mit einfachen Mitteln, evtl. sogar mit einem Kaugummi im Fall der verminderten Speichelabsonderung, auf ein Minimum reduzieren. Nicht selten sind Übelkeit (Zier, Doshay 1957, Hartmann 1960, Tzavellas 1969), Magendruck (Harder, Prelicz 1956, Hartmann 1960) und Obstipation (Strang 1965, Yahr, Duvoisin 1972) mit der Einnahme von Anticholinergika verbunden. Unter anderem können Blasenentleerungsstörungen, die mit Urinretention korreliert sind, zu ernsthaften Komplikationen führen (Münnich 1966, Völler, Kapp 1971, Gilligan 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Deze 1974). Bei einigen Patienten stellte sich ferner ein Harndrang ein (Yahr, Duvoisin 1972).

Parkinsonkranke mit einer Anticholinergikatherapie neigen zu einem großen Prozentsatz zu Schwindelanfällen (Montuschi 1952, Schwab, Chafetz 1955, Harder, Prelicz 1956, Strang 1965, Münnich 1966, Tzavellas 1969, Gilligan 1971).

Bei körperlicher Belastung ist mit einem Ansteigen der Pulsfrequenz infolge des Vagotonusabfalls zu rechnen (Harder, Prelicz 1956). Gelegentlich klagen Patienten über Kopfschmerzen (Schwab, Chafetz 1955) oder eigenartigen Kopfdruck (Birkmayer,Danielczyk 1960).

Yahr und Duvoisin (1972) berichteten über zentrale Intoxikationserscheinungen in Form von Ataxie, Dysarthrie, Hyperthermie, Kurzzeitgedächtnisreduktion und in seltenen Fällen von einem Koma. Die psychischen Veränderungen beinhalten sowohl leichtere als auch akute Psychosen.

Als Prodromalsymptom sind Müdigkeitserscheinungen zu bewerten (Harder, Prelicz 1956, Hartmann 1960, Strang 1965, Yahr, Duvoisin 1972). Bei den Untersuchungen von Montuschi (1952), Zier, Doshay (1957) und Gilligan (1971) ergaben sich nervöse, leicht erregte und unruhige Zustandsbilder. Bei schweren Psychosen treten Konfusion, Wahnideen, Halluzinationen und Agitation in den Vordergrund (Schwab, Chafetz 1955, Lerner 1956, Strang 1965, Gilligan 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Schneider et al. 1975).

Zeichen einer absoluten Überdosierung sind der sog. "Umkehreffekt" und Delirzustände, die mit Halluzinationen, Verwirrtheit und schwersten körperlichen Begleitsymptomen verbunden sind (Völler, Kapp 1971). Eine mögliche Einschränkung der Nebenwirkungen läßt sich auch im Fall der Anticholinergika mit einer Dosisreduktion erzielen.

2.1 Anticholinergika in Kombination mit L-Dopa

Die Kombination eines Anticholinergikums mit einem anderen Antiparkinsonmittel kann - muß aber nicht - eine Verstärkung der vegetativen oder zentralen Nebenwirkungen bedeuten.

Speziell bei der Anwendung eines Anticholinergikums mit L-Dopa treten Begleiterscheinungen auf, die einerseits L-Dopa induziert sind und andererseits für Anticholinergika spezifisch sind. Die Verträglichkeit der kombinierten Behandlung ist individuell verschieden. Es hat sich jedoch des öfteren herausgestellt, daß insbesondere mit einer Verschlechterung der Nausea, der depressiven Verstimmung und der unwillkürlichen Bewegungen zu rechnen ist (Duvoisin 1974, Rinne et al. 1975, Birket-Smith 1975).
Algeri et al. (1976) fiel auf, daß bei Anwendung von L-Dopa mit Trihexyphenidyl (Artane^{R}) bei ca. 50% der Patienten eine niedrige Dopaminplasmakonzentration festzustellen war. Verantwortlich für diesen Effekt ist vermutlich die anticholinergische Wirkung von Trihexyphenidyl.

3. Dopamin-Agonisten

3.1 Apomorphin

Das Hauptproblem einer Apomorphintherapie, das der Patient subjektiv empfindet, besteht in dem starken Erbrechen und den Übelkeitserscheinungen (Cotzias et al. 1970, Editorial 1976).
Von weitaus größerer Tragweite ist die möglicherweise auftretende Azotämie (Cotzias et al. 1976, Duby et al. 1973, McDowell, Sweet 1975). Es ist ferner darauf zu achten, daß Apomorphin hormonelle Veränderungen verursacht (Editorial 1976).
Gelegentlich können dyskinetische Bewegungen die Therapie erschweren (Editorial 1976).
Während einer N-propylnorapomorphin-Behandlung kann sich ein "On-Off" Phänomen manifestieren, das einem L-Dopa induzierten entspricht. Wie an früherer Stelle bereits beschrieben, könnte die Koadministration von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer dem "On-Off" Effekt entgegenwirken (Cotzias et al. 1976).

3.2 Piribedil

Ebenso wie bei allen anderen Dopamin-Agonisten können auch bei einer Piribedilbehandlung vegetative Nebenwirkungen wie starkes Erbrechen und Nausea oder hormonelle Veränderungen zum Abbruch der Medikation zwingen. Mitunter verändert sich die psychische Verfassung der Patienten erheblich. Abgesehen von einem sedativen Effekt können psychotische Episoden mit Konfusion, Halluzinationen und nicht zu tolerierende Verhaltensstörungen auftreten. Die Beobachtungen über vegetative und psychische Komplikationen mit Piribedil waren nahezu identisch (Vakil et al. 1973, McDowell, Sweet 1975, Chase, Shoulson 1975, Editorial 1976, Feigenson et al. 1976, Rinne et al. 1976).

Des öfteren waren zudem noch dyskinetische Störungen zu beobachten (Chase, Shoulsen 1975, Editorial 1976, Feigenson et al. 1976).

3.3 Lergotril

Die Nebenwirkungen umfassen vegetative Reaktionen, psychische Alterationen, hormonelle Veränderungen und neurologische Störungen (Lieberman et al. 1975, Editorial 1976).

Wie es für alle Dopamin-Agonisten gültig ist, klagen die Patienten über Erbrechen und Nausea. Zusätzlich ruft Lergotril bei einigen Parkinsonkranken orthostatisch bedingte hypotensive Komplikationen hervor. Lieberman et al. (1975) beobachteten außerdem, daß einige Patienten nach kürzester Zeit auf Lergotril nicht mehr ansprachen, obwohl anfangs eine sehr gute Antitremorwirkung festzustellen war.

3.4 Bromocriptin

An früherer Stelle ist bereits darauf hingewiesen worden, daß Begleiterscheinungen in ihrer Intensität variieren können. Im Vordergrund stehen abnorme unwillkürliche Bewegungen, die den L-Dopa induzierten ähnlich sind, Dyskinesien, Erbrechen, Nausea und psychotische Zustandsbilder, insbesondere Halluzinationen (Parkes et al. 1976, Editorial 1976, Barbeau 1976).

Mitunter treten Obstipation, trockener Mund, Hypotension, Schlafstörungen oder ein "On-Off" Phänomen auf (Barbeau 1976, Parkes et al. 1976).

Äußerst unangenehme und schwerwiegende Nebenwirkungen von Bromocriptin in Form von starkem Erbrechen, Syncopen, bradykinetischen Episoden, Halluzinationen und Somnolenz-Zuständen veranlaßten ca. 25% der Parkinson-Patienten von Teychenne et al. (1975) die Therapie abzubrechen.

4. Amantadin

Schematisch lassen sich die Nebenwirkungen, die während einer Amantadin-Therapie vorkommen können, in kardiovaskuläre, vegetative und psychische Störungen aufteilen.

Die Begleiterscheinungen von Amantadin sind in der Regel im Vergleich zu L-Dopa wesentlich leichterer Natur.

Häufig wird auf kardiovaskulärem Gebiet über Schwindel (Heathfield 1971, van Manen 1971, Gilligan 1971, Brit. Studie 1971, Rinne et al. 1972, Schubert et al. 1975, Diehl 1975) und Hypotonie (Völler 1970, Völler, Kapp 1971, Rinne et al. 1972, Diehl 1975) berichtet. Interessant war die Beobachtung innerhalb einer britischen Studie (1971), daß sich bei einigen Patienten eine Hypertonie verstärkte. Gelegentlich klagen Patienten über Herzklopfen (Brit. Studie 1971, Rinne et al. 1972). Bei dem Vorkommen supraventriculärer Tachykardien dürfte es sich um eine Überdosierung des täglichen Amantadins gehandelt haben (Brit. Studie 1971).

Nur in seltenen Fällen zwingen Unverträglichkeitsreaktionen mit schweren Tachykardien oder Arrhythmien (Greer 1976), die Behandlung abzubrechen.

Ferner sind gelegentlich Klagen über Kopfschmerzen zu verzeichnen (van Manen 1971, Gilligan 1971, Diehl 1975).

Die auffallendste Begleiterscheinung von Amantadin stellen Ödeme insbesondere an den Fußknöcheln dar (Völler 1970, Gilligan 1971, van Manen 1971, Jezzoni 1971, Parkes 1971, Brit. Studie 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Silver, Sahs 1973, Labange et al. 1973, Greer 1976). Eine genaue Ursache der Ödeme fand sich bis jetzt noch nicht. Außerdem entwickelt sich zusätzlich noch ein anderes Phänomen, das unter dem Namen Livedo reticularis bekannt ist (Shealy et al. 1970, Jezzoni 1971, Parkes 1971, Holmsen 1971, van Manen 1971, Brit. Studie 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Silver, Sahs 1973, Diehl 1975, Greer 1976). Eine Livedo reticularis manifestiert sich sowohl an den Beinen (Knie, Fußrücken) als auch an den Armen (insbesondere Unterarm). Häufig kommt eine Livedo reticularis in Verbindung mit den oben genannten Ödemen vor. Das parallele Erscheinen von Livedo und Ödemen läßt einen auf einen möglichen capillaren Defekt als Ursache schließen (Brit. Studie 1971, Heathfield 1971). Im Gegensatz dazu hält Parkes (1971) die Livedo reticularis für eine physiologische Reaktion des Körpers auf Amantadin. Silver und Sahs (1973) stellten die Hypothese auf, daß die Livedo reticularis eine reaktive Vasokonstriktion der Katecholamine darstelle. Unter den vegetativen Nebeneffekten bilden Nausea, Magen- und abdominelle Schmerzen (Schwab et al. 1969, Brit. Studie 1971, van Manen 1971, Gilligan 1971, Diehl 1975), Miktionsbeschwerden (Schubert et al. 1975, Diehl 1975), Xerostomie und Akkomodationsstörungen (Heathfield 1971, Holmsen 1971, Diehl 1975) die Schwerpunkte. Seltener beobachtet man übermäßiges Schwitzen (Rinne et al. 1972), Somnolenz oder zu frühes Erwachen (Schwab et al. 1969, Heathfield 1971, van Manen 1971, Gilligan 1971, Diehl 1975).

Van Manen (1971) stellte eigenartigerweise bei vielen Patienten einen Pruritus fest.

Die seelischen Alterationen während einer Amantadintherapie entsprechen nahezu den psychischen Fehlreaktionen, die auch bei L-Dopaanwendung auftreten können. Prodromalerscheinungen tauchen in Form von Nervosität, leichten Gemütsverstimmungen und Ängsten immer wieder auf. In erster Linie sind bei psychotischen Zustandsbildern Verwirrung, Wahnideen, visuelle Halluzinationen, Depressionen und Alpträume zu erwarten (Schwab et al. 1969, Gerstenbrand 1971, Heathfield 1971, van Manen 1971, Brit. Studie 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Rinne et al. 1972, Critchley 1972, Labange et al. 1973, Diehl 1975). Diehl (1975) beobachtete bei einigen Parkinsonkranken sogar epileptische Anfälle oder delirante Symptome. Schwarz et al. (1969) stellten ebenfalls Krampfanfälle fest, jedoch belief sich dabei die Tagesdosis von Amantadin auf ca. 800mg.

4.1 Amantadin in Kombination mit L-Dopa

Es ist äußerst schwierig, ein exaktes Urteil über die Nebenwirkungen dieser Kombinationstherapie abzugeben, da in der Literatur sehr auseinandergehende Meinungen darüber bestehen. In der Regel dürften sich die Begleiterscheinungen während der Kombinationsbehandlung summieren oder größtenteils durch L-Dopa verursacht sein. Folglich zeigen sich weiterhin in ihrer vollen Breite gastrointestinale, kardiovaskuläre, psychische und neurologische Störungen (Critchley 1972, Rinne et al. 1972). Möglicherweise können die Nebenreaktionen des Amantadin im Einzelfall mit L-Dopa abgeschwächt oder verstärkt sein. Obwohl stellenweise L-Dopa und Amantadin gemeinsam zur Besserung der klinischen Symptome beitragen, ergibt sich keine gegenseitige Beeinflussung der Nebenwirkungen, mit einer Ausnahme: L-Dopa bewirkt häufig eine Reduktion der Amantadinbegleiterscheinung, die mit einer Stimulation des ZNS einhergeht (Völler 1970).

4.2 Amantadin in Kombination mit Anticholinergika

An früherer Stelle wurde bereits auf die widersprüchlichen Aussagen über eine kombinierte Amantadin-/ Anticholinergika-Therapie hingewiesen.

Die Erfahrungen von Völler an einem doch beachtlichen Patientengut erbrachten, daß die Kombination von Amantadin und einem Anticholinergikum in einigen Fällen zu einer Verstärkung und Verschlechterung zentraler und vegetativer Nebenwirkungen führte. Bei diesen Patienten ist dann unbedingt eine Reduktion der Anticholinergikumdosis angezeigt.

In der Hauptsache werden als Nebenwirkungen Blutdruckabfall, Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheitszustände und visuelle Halluzinationen beschrieben (Fünfgeld 1970, Dallos 1971, Brit. Studie 1971).

4.3 Amantadin in Kombination mit L-Dopa und Anticholinergika

Bei dieser Kombination ergeben sich nicht zu übersehende Nebenerscheinungen. In erster Linie verzeichnet man eine Verschlechterung der vegetativen Symptome. Die Patienten klagen über Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Miktionsstörungen (Schubert et al. 1975). Ähnlich wie bei alleiniger Anwendung von L-Dopa oder Amantadin sind psychische Veränderungen zu erkennen.

5. Amphetamine

Die Hauptbeschwerden, die während einer Levoamphetaminbehandlung auftreten können, sind Herzklopfen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Nervosität, Halluzinationen und Anorexia (Parkes et al. 1975).

In seltenen Fällen können besonders nach Langzeitbehandlung ähnlich wie bei L-Dopa unwillkürliche Bewegungen, choreiforme und orofaciale Bewegungen oder Tics vorkommen. In Verbindung mit L-Dopa sind zusätzlich spezifische Levodopa-Nebenwirkungen zu erwarten. L-Dopa kann insbesondere die unwillkürlichen Bewegungen verstärken. Parkes et al. (1975) stellten fest, daß bei der Kombination von L-Dopa und Amphetaminen hingegen nicht das Ausmaß an zentralen Stimulierungseffekten erreicht wurde wie bei Amphetaminen allein. In einer britischen Gemeinschaftsstudie (1971) beobachtete man bei Patienten, die Amantadin und Ephedrin einnahmen, Urinretention, Herzklopfen, Angstzustände und Schlaflosigkeit.

6. Monoaminoxydase-Inhibitoren

Die Nebenwirkungen, die bei der Kombination von einem MAO-B-Inhibitor mit L-Dopa auftraten, setzten sich aus den L-Dopa eigenen (s. V. 1.) und für MAO-Hemmer typischen Begleiterscheinungen wie kardiovaskuläre und psychische Veränderungen zusammen. Bei MAO-B-Inhibitoren waren vor allem hypertensive Reaktionen zu vermerken. Außerdem konnte man bei einigen Patienten hepatotoxische Schädigungen erkennen (Birkmayer et al. 1975). Jedoch waren bei Deprenil^{R} mit L-Dopa unwillkürliche Bewegungen und einige psychotische Veränderungen weniger stark ausgeprägt. Möglicherweise läßt sich sogar mit Deprenil^{R} das "Off" Phänomen verhindern.

VI. Laboruntersuchungen

1. Allgemeine Routineuntersuchungen

Am Anfang einer Parkinsontherapie ist es von großem Nutzen, routinemäßige Labortests durchzuführen, um evtl. vorhandene Risikofaktoren auszuschalten und einen vergleichenden Bezugspunkt während der medikamentösen Behandlung vorzufinden.
Die Laboruntersuchungen umfassen Blutanalysen-Hämoglobin; Hämatokrit; Blutglukose, - harnstoff, - stickstoff, - kreatinin, - harnsäure; Serumtransaminasen; alkalische Phosphatase; LDH; Serumbilirubin; Cholesterin; Gesamtalbumin; Kalzium; Natrium; Kalium; BKS, Bromthaleinprobe; L.E. Zelltest; Immunelektrophorese; Coombs-Test; vollständiges Blutbild -, Urinanalysen-Urinkreatinin; Urinsediment; Kalzium; Phosphor; Katecholaminstoffwechsel (Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Homovanillinsäure, Vanylmandelsäure, 5-Hydroxyindolessigsäure) - röntgenologische Untersuchungen des Kopfes und der Spina, um die Knochenstrukturen beurteilen zu können, Leberszintigramm, evtl. Hirnszintigramm, Elektroencephalogramm, Elektrokardiogramm und Blutdruckmessungen. Die Tests erscheinen auf den ersten Blick sehr aufwendig. Abgesehen von den oftmals kostspieligen Immunelektrophoresen, L.E. Zelltests und Coombs-Tests reicht für die meisten Untersuchungen eine einzige Blutprobe bei voll automatisierten Apparaten aus.

2. Kontrolluntersuchungen während der Therapie

Wie wichtig Laboruntersuchungen vor einer Parkinson-Therapie sein können, wird deutlich, wenn sich während der medikamentösen Behandlung pathologische Befunde ergeben. Bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen beobachtet man nur zu einem geringen Prozentsatz Laborbefunde, die signifikant von der Norm abweichen.

In der Regel treten jedoch äußerst selten z.B. pathologische Blut- oder Knochenmarksveränderungen auf, die zum Absetzen des entsprechenden Antiparkinsonmittels zwingen. Meistens sind es Veränderungen leichteren Grades. Ein wesentlicher Punkt, der zu normalen Kontrollergebnissen während der Behandlung beiträgt, besteht in der sorgfältigen Dosierung eines Medikamentes, ohne daß der optimale therapeutische Effekt wesentlich beeinflußt wird.

2.1 L-Dopa

Ein Beispiel für die Überdosierung von L-Dopa waren die pathologisch veränderten Laborwerte, die Cotzias (1968/1969) bei seinen anfänglichen Versuchen mit 16g D, L-Dopa/die erhielt. Cotzias beschrieb Agranulocytosen, Leukopenien und Schädigungen des hämatopoetischen Systems.

Es können sich zwar heutzutage mit der üblichen L-Dopadosis zwischen 1,5 und ca. 4g/die auch noch Blutbildveränderungen ergeben; nur das Ausmaß der Schädigung hält sich in tolerierbaren Grenzen. Zu den Merkmalen einer Veränderung des Blutbildes zählt der Abfall der Gesamtleukocytenzahl (Metzel 1970, Weiss, Chase 1971, Yahr, Duvoisin 1972, Girke, Xenakis 1975), eine Verschiebung innerhalb des granulocytären Systems zugunsten der Stabkernigen (Quandt 1971) oder Eosinophilen (Keenan 1970), und eine Verminderung der Monocyten (Quandt 1971). Ferner wurden erhöhte Werte der alkalischen und sauren Phosphatase (Girke, Xenakis 1975), des Serumkreatinin (Quandt 1971), der S-GOT (Keenan 1970, Yahr, Duvoisin 1972, Girke, Xenakis 1975), der S-GPT (Keenan 1970, Haleem 1972, Girke, Xenakis 1975), des Bluthorn-/-stickstoffs (Yahr, Duvoisin 1972), der Serumharnsäure und des Serumbilirubins (Keenan 1970, Haleem 1972, Honda, Gindin 1972) und der BKS (Keenan 1970) gefunden.

Weiss et al. (1975) stellten eine Erhöhung der S-GOT, S-GPT und Liquor-GOT während ca. 2 Monaten nach L-Dopa-Applikation fest. Die Werte normalisierten sich aber wieder, obwohl die L-Dopabehandlung beibehalten wurde.
Der Hämatokrit war gelegentlich vermindert (Keenan 1970). Außerdem erhielten Keenan (1970), Yahr, Duvoisin (1972) und Girke, Xenakis (1975) vereinzelt einen positiven Coombs-Test. Nur bei sehr wenigen Patienten beobachteten Weiss und Chase (1971) und Honda und Gindin (1972) eine Leber- oder Nierenschädigung.

2.2 L-Dopa und Decarboxylasehemmer

Gewöhnlich weisen die Labordaten während einer Kombinationstherapie von L-Dopa mit einem Decarboxylaseinhibitor nur geringfügige Schwankungen im Normbereich auf (Przuntek 1973, Rinne et al. 1975). In Ausnahmefällen ergibt sich ein Anstieg der S-GOT und S-GPT (Steinhäusl 1973). Eine Normalisierung der erhöhten Transaminasen erzielte Steinhäusl (1973), indem er nach Absetzen des Präparates Ornithin-Aspartat verabreichte. Signifikante Leber- und Nierenfunktionsstörungen oder hämatologische Veränderungen wurden im Rahmen der jetzt üblichen Maximaldosis von ca. 4g L-Dopa/die (4:1) nicht beobachtet (Calne et al. 1971, Groneberg, Struppler 1972, Barbeau et al. 1972, Rinne et al. 1975). Eine meistens vorübergehende Erhöhung der alkalischen Phosphatase kann bei einigen Patienten festgestellt werden (Chase, Watanabe 1972, Barbeau et al. 1972, Steinhäusl 1973). Es gelang Barbeau und seinen Mitarbeitern (1972) aber nicht, den Anstieg der alkalischen Phosphatase mit dem klinischen Zustand des Patienten, der Medikamentendosis oder dem Therapieerfolg in Zusammenhang zu bringen.

Bei Leberbiopsien, die Chase und Watanabe (1972) ausführten, zeigten sich leichte Leberverfettungen. Chase und Watanabe (1972) vermuteten, daß L-Dopa, nicht aber der Decarboxylaseinhibitor, für eine erhöhte alkalische Phosphatase verantwortlich war. Überraschenderweise stellte Przuntek (1973) bei einigen Patienten eine Senkung des Quick-Wertes fest, der aber nach ca. 3 Monaten wieder auf den Ausgangswert zurückging. Der Abfall des Wertes betrug immerhin zwischen 30 und 100%.

2.3 Anticholinergika

Umfangreiche Untersuchungen, die im Laufe der vielen Jahre, seitdem anticholinergisch wirksame Substanzen bei der Therapie des Parkinson-Syndroms Anwendung finden, bei Patienten mit einer Anticholinergika-Behandlung durchgeführt wurden, ergaben nur äußerst selten Blutbildveränderungen. Anderweitige schwerwiegende Komplikationen sind nicht bekannt.

2.4 Amantadin

Obwohl Amantadin und seine Auswirkungen auf den menschlichen Organismus immer sehr umstritten waren und noch sind, sind in der Literatur nur wenige Angaben über Laboruntersuchungen und ihre Ergebnisse zu finden.

Diehl (1975) beobachtete bei einigen Patienten mit Amantadin eine Albuminurie und Glukosurie.

VII. Kontraindikationen

Die medikamentöse Behandlung von Parkinsonpatienten, die zudem noch eine schwere organische und/oder psychische Erkrankung aufweisen, wird zu einem echten Problem. Betroffen sind natürlich nur Patienten mit Krankheitszuständen, die durch die pharmakologischen Eigenschaften der Antiparkinsonmittel verschlimmert werden können.
Die Entscheidung, ob nur ein erhöhtes Risiko oder eine absolute Kontraindikation vorliegt, sollte der behandelnde Arzt fällen, sobald er über den Schweregrad der zusätzlichen Erkrankung genauestens informiert ist. Dekompensierte Formen organischer Erkrankungen stellen bei Risikopatienten immer eine absolute Kontraindikation für die jeweilige Droge dar.

1. L-Dopa

Dopamin zählt neben Noradrenalin und Adrenalin zu den sympathikomimetisch wirkenden Aminen. Als Richtlinie gilt, daß bei Krankheiten, bei denen Sympathikomimetika kontraindiziert sind, auch kein L-Dopa zur Therapie des Parkinson-Syndroms angewandt werden darf. Obwohl der sympathikomimetische Effekt bedeutend schwächer ist, ist L-Dopa bei Dekompensation kardialer (Tachykardie, schwere Herzinsuffizienz), renaler, hepatischer, endokriner (Hyperthyreose, Phaeocromocytom) oder hämatopoetischer Erkrankungen kontraindiziert. L-Dopa ist auch bei schweren psychotischen und neurotischen Zuständen als Therapeutikum nicht geeignet.
Risiko-Patienten mit Infarkt-Anamnese, Durchblutungsstörungen des Myokards, Herzrhythmusstörungen oder Hypertonie laufen immer Gefahr, bei Einnahme von L-Dopa die kardiovaskulären Erkrankungen zu verschlechtern (Critchley 1972).

Ebenso wie bei kardiovaskulären Risikofaktoren müssen bei akuten Magengeschwüren, Glaukom und Osteomalazien während einer L-Dopatherapie regelmäßige Kontrollen vorgenommen werden. Die Frage, ob eine Weiterbehandlung mit L-Dopa doch zu nicht verantwortbaren Risiken führt, hängt jeweils von den auftretenden Komplikationen ab. Entsprechend der jeweiligen Vorerkrankungen sind Kreislauf- und EKG-Untersuchungen, Blutbild- und Augeninnendruckkontrollen angezeigt.
Grundsätzlich soll während einer Schwangerschaft auf L-Dopa verzichtet werden, sofern keine zwingende Indikation zur Weiterbehandlung besteht.

2. L-Dopa und Decarboxylasehemmer

Ebenso wie bei L-Dopa allein sind Dekompensationsformen kardialer, hepatischer, renaler, endokriner oder hämatopoetischer Genese auch bei einer Kombinationstherapie mit einem Decarboxylaseinhibitor kontraindiziert.
Eine Kombinationsbehandlung sollte bei schon bestehenden hochgradigen Psychosen oder Psychoneurosen nicht angewandt werden.
Ein großes Risiko bedeutet die Kombinationsbehandlung bei Patienten, die kardiale Schädigungen, Engwinkelglaukom, akute Magengeschwüre, Knochenschädigungen aufweisen oder zusätzlich noch Sympathikomimetika einnehmen müssen. Eine absolute Kontraindikation stellt die zusätzliche Verabreichung von MAO-Inhibitoren dar.
Parkinsonkranken unter 25 Jahren ist eine Behandlung mit einem Decarboxylasehemmer abzuraten, da in Tierversuchen mit chronisch toxischen Dosen Skelettdeformationen auftraten, die das Wachstum am Epiphysenknorpel beeinflußten. Bei Menschen ist mit ca. 20-25 Jahren das Wachstumsstadium der Knochen abgeschlossen.

Obwohl teratogene Veränderungen beim Menschen bis jetzt nicht bekannt sind, empfiehlt es sich, während einer Schwangerschaft und in der Stillperiode die Kombination von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer nicht mehr einzunehmen.

3. Anticholinergika

Die anticholinergische Wirkung ist bei Erkrankungen wie Glaukom, Prostatahypertrophie mit Neigung zu Restharnbildung, mechanischen Stenosen des Magen- und Darmtraktes, Megakolon, Leberschädigungen, Epilepsie und Überempfindlichkeitsreaktionen gegen das Medikament unerwünscht. Daraus resultiert, daß generell Anticholinergika eine Kontraindikation für derartige Erkrankungen bedeuten oder in Ausnahmefällen ein erhöhtes Risiko darstellen. Ebensowenig sollen Anticholinergika bei akuten Arzneimittelintoxikationen, schwerer Herzinsuffizienz, Tachykardien, akutem Delir und manifesten Psychosen oder in Kombination mit einem MAO-Inhibitor angewandt werden. Bei Patienten mit einem frischen Herzinfarkt ist eine anticholinergische Therapie mit einem großen Risiko verbunden.
Während einer Schwangerschaft ist es ratsam, eine Anticholinergikamedikation abzusetzen, zumal die Patientin in der Frühschwangerschaft Gefahr läuft, daß teratogene Schädigungen auftreten können.

4. Amantadin

Bei anamnestisch und klinisch bekannten schweren psychischen Störungen, Verwirrtheitszuständen und Anfallsleiden empfiehlt es sich, keine Amantadinpräparate anzuwenden.
Vorsicht ist auch bei manifesten Leberfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz geboten (ABDA; Mutschler 1975).

Ferner rät Mutschler (1975) bei schweren hypotonen Zuständen von einer Amantadingabe ab.
Während einer Gravidität sollte Amantadin nicht eingenommen werden (ABDA).

5. Amphetamine

Schwerste Erkrankungen kardiovaskulärer Genese stellen eine Kontraindikation für die Anwendung von Amphetaminen dar. Vor allem bei Patienten mit Angina pectoris-Anfällen und schwerer Hypertonie sollte eine Amphetaminbehandlung unterlassen werden. Ebenso wirken sich Amphetamine bei Hyperthyreodismus, Engwinkelglaukom und Erregungszuständen nachteilig aus (Meyers et al. 1975, ABDA).
Eine Kombination mit MAO-Hemmern ist nicht zu empfehlen.

6. MAO-Inhibitoren

MAO-Hemmer sind bei dekompensierten Herz- und Blutdruckerkrankungen nicht indiziert. Sie würden z.B. bei Hypertonie-Patienten eine zu große Belastung des Organismus bedeuten. Man sollte sich deshalb immer vergewissern, ob eine MAO-Inhibitorenverabreichung bei Herz- und Kreislauferkrankungen noch tolerierbar ist oder bereits an die Grenze der Intoxikationserscheinungen reicht.
Erhebliche Lebererkrankungen und -funktionsstörungen bedeuten immer eine absolute Kontraindikation für MAO-Inhibitoren (Meyers et al. 1975).

VIII. Diskussion

Vor jeder symptomatischen Behandlung einer Erkrankung ist die Beseitigung der auslösenden Ursache anzustreben. Die Schwierigkeit bei der Therapie des Parkinson-Syndroms besteht in der Vielfältigkeit der ursächlichen Noxen. Hinzu kommt, daß über die Hälfte der Parkinsonkranken dem idiopathischen Formenkreis angehört und die Schädigung bzw. degenerativen Veränderungen extrapyramidaler Zentren einen irreversiblen Folgezustand einer vom Morbus Parkinson zu trennenden Primärerkrankung darstellen. Demzufolge gilt es, Erkrankungen, die bekanntlich zu einem Parkinson-Syndrom führen können, bestmöglich, vor allem schon in einem Frühstadium, nach pharmakologischen Erkenntnissen unter Berücksichtigung quantitativer oder qualitativer Unterschiede und pharmakodynamischer und -kinetischer Aspekte zu therapieren. Ferner sollte darauf geachtet werden, daß Menschen unter bestimmten Lebens- und/oder Arbeitsbedingungen keinen schädlichen Giftstoffen oder Erregern ausgesetzt sind.

Verantwortlich für das Parkinson-Syndrom sind, trotz unterschiedlicher Ursachen, Degenerationserscheinungen und Umbauvorgänge im extrapyramidal motorischen System, vor allem in der Substantia nigra, im Striatum und Pallidum, mit Verlust pigmenthaltiger Zellen. Die Folge ist eine Verminderung der Gehirnaminkonzentration. Der verminderte Gehalt an Dopamin im Striatum, Pallidum und in der Substantia nigra führt zu einem Übergewicht der Acetylcholinkonzentration, die ebenfalls im Striatum am höchsten ist. Einerseits resultieren die Parkinson-Symptome aus der cerebral erniedrigten Dopaminkonzentration und andererseits aus der Verschiebung des Konzentrationsgleichgewichts (Goldstein et al. 1969). Die medikamentöse Behandlung der Parkinsonsymptome, z.B. Rigor, Tremor, Akinese und Bradyphrenie, beruht vor allem auf den physiologischen und biochemischen Veränderungen in den extrapyramidalen Neuronensystemen.

Verwendung finden in der Parkinsontherapie L-Dopa, eine die Blut-Hirn-Schranke durchdringende biologische Vorstufe des Dopamin, entweder allein oder in Kombination mit einem die Blut-Hirn-Schranke nicht penetrierenden Decarboxylasehemmer, Dopamin-Agonisten, wie Apomorphin, Piribedil, Lergotril und Bromocriptin, anticholinergisch und antihistaminisch wirkende Medikamente und Substanzen, die indirekt in den biochemischen Ablauf cerebraler Schaltfunktionen eingreifen, wie Amantadin, Amphetamine, MAO-Hemmer oder ein Tripeptid, L-propyl-L-leucyl-glycinamid (PLG).
Generell kann man davon ausgehen, daß die üblichen Antiparkinsonmedikamente für den Patienten ein nicht zu unterschätzendes Risiko darstellen. Einerseits beeinflussen die direkt toxischen Wirkungen einer Droge den Organismus, andererseits erzeugen viele Medikamente erhebliche Nebenerscheinungen. Es hängt vor allem von dem einzelnen Patienten ab, ob er trotz einer Besserung der Parkinson-Symptome neue unangenehme Beschwerden in Kauf nimmt.

Die erste Überlegung bei der Verabreichung einer Droge gilt der Wirkkraft. Das heißt, welche und wieviele Symptome können verbessert bzw. beseitigt werden. Es hat sich gezeigt, daß durch L-Dopa Akinese und Rigor entscheidend gebessert werden.Hervorzuheben ist insbesondere die Wirkung auf die Akinese, die sich während einer Anticholinergikatherapie so gut wie nicht bessert. Ein therapeutischer Erfolg in Bezug auf den Tremor bleibt mit L-Dopa, abgesehen von Einzelfällen, aus. Sowohl L-Dopa als auch Amantadin besitzen keinen überzeugenden Antitremoreffekt. Beim Vergleich von L-Dopa mit Amantadin ergibt sich bezüglich der Gesamtwertung aller Symptome mit L-Dopa bei 60% der Patienten, mit Amantadin bei 50% der Patienten ein befriedigendes Ergebnis (van Manen 1971).

Amantadin hat sich in erster Linie während der ersten Wochen einer Parkinsontherapie bewährt. Es empfiehlt sich deshalb, Amantadin bis zum Wirkungseintritt von L-Dopa zu verabreichen. Ansonsten bietet es bis auf die weniger schwerwiegenden Nebenerscheinungen oder bei L-Dopaunverträglichkeit keinen Vorteil gegenüber L-Dopa. Die Hauptwirkung der Anticholinergika bezieht sich auf Rigor, Tremor und vegetative Symptome. Es besteht unter den Anticholinergika ein Unterschied zwischen einer stärker auf den Rigor oder Tremor zielenden Besserung. Ein ähnliches Therapieergebnis wie mit Anticholinergika läßt sich auch mit den Dopamin-Agonisten, Apomorphin, Piribedil, Lergotril und Bromocriptin, erreichen. Dopamin-Agonisten weisen insbesondere einen Antitremoreffekt auf. Jedoch verbietet sich meistens eine Therapie mit Dopamin-Agonisten, da ihre Begleiterscheinungen in keinem Verhältnis zur Besserung der Parkinsonsymptomatik stehen (Vakil et al. 1973).

Vegetative Irritationen-Hypersalivation, Hyperhydrosis, Tränenfluß und Seborrhoe - werden durch Anticholinergika weitestgehend beherrscht. Zur Stabilisierung des Blutdruckes erweist sich Amantadin als überaus positiv, da viele Parkinsonkranke unter hypotonen Blutdruckstörungen leiden, die sich möglicherweise durch eine L-Dopatherapie noch verstärken.

Okulogyre Krisen werden durch L-Dopa (Mawdsley 1970) allem Anschein nach stärker beeinflußt als durch Anticholinergika (Keller 1959).

Im allgemeinen ist den meisten Präparaten ein vom Patienten subjektiv empfundenes "seelisches Aufleben" und eine Besserung des Allgemeinbefindens gemeinsam. Die Antriebslosigkeit und die seelische Verlangsamung, die mit der körperlichen Antriebsstörung verbunden sind, nehmen während einer L-Dopa- (Yahr, Duvoisin 1972, Groneberg, Struppler 1972) oder einer Amantadintherapie (Gerstenbrand 1971) schon nach kürzester Zeit ab.

Auch bei den Anticholinergika ist ebenfalls mit einer positiven Wirkung auf die depressive Stimmung zu rechnen (Schneider et al. 1975), die aber von der chemischen Zusammensetzung des Präparates abhängig ist. Schwierig wird die Beurteilung bei den Dopamin-Agonisten. In den meisten Fällen überschatten die Unverträglichkeitserscheinungen dieser Medikamente die positive Antwort auf die Parkinsonsymptomatik.
Die Anwendung von Amphetaminen hat sich, wenn überhaupt, nur in Kombination mit anderen Drogen, als wirksam erwiesen (Parkes et al. 1975).
Ebenso bleiben MAO-Hemmer einer Kombinationsbehandlung vorbehalten.
Spezielle Phenothiazinderivate zur Behandlung des Parkinson-Syndroms gehören mittlerweile der Vergangenheit an.
Die Entwicklung des Tripeptids, L-propyl-L-leucyl-glycinamid, eröffnete einen neuen Weg in der Therapie des Parkinson-Syndroms (Nair et al. 1971). Bei alleiniger Anwendung zeigte sich eine Besserung der Symptomatik, die insbesondere in Kombination mit L-Dopa zu einer erheblichen Abnahme der Akinese, des Rigors und auch des Tremors führte (Barbeau 1975).
Der wesentlichste Unterschied zwischen allen anderen Antiparkinsontherapeutika und PLG besteht aber darin, daß bei Verabreichung von PLG weder klinische noch biologische Unverträglichkeitserscheinungen auftraten.
Schon seit langem wurde immer wieder eine Kombination aus zwei oder mehreren chemischen Substanzen erprobt, um ein noch besseres Therapieergebnis zu erzielen. Entscheidend für eine L-Dopatherapie war die Wirkung eines zusätzlich angewandten peripheren Decarboxylaseinhibitors. Ist bei Amantadin mit L-Dopa, L-Dopa und α-Methyldopa oder L-Dopa und einem ß-Hydroxylasehemmer in vielen Fällen eine niedrigere L-Dopadosis als bei alleiniger L-Dopamedikation ausreichend, so spart man konstant bei L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer ca. 3/5 bis 4/5 der L-Dopadosis ein.

Die Reduktion der L-Dopadosis führt vorwiegend zur Besserung der Nebenwirkungen. Qualitative Unterschiede in der Beeinflussung der Symptome lassen sich bei der Kombinationstherapie von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer nicht erkennen (Barbeau et al. 1972; Schneider et al. 1973).

Ausgehend von dem Gedanken, eine funktionelle Besserung der Parkinsonsymptome zu erhalten, werden Dopamin-Agonisten, Amantadin, MAO-Hemmer, Amphetamine und Anticholinergika mit L-Dopa, entweder allein oder in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer, verabreicht. Einer kombinierten L-Dopa/Amphetamin- oder - / Anticholinergikumtherapie ist eine weitere Besserung des Tremors zuzuschreiben. Im Gegensatz dazu stellt man bei Amantadin mit einem Anticholinergikum, evtl. auch noch mit L-Dopa, oder Apomorphin und L-Dopa oder Piribedil mit einem Anticholinergikum keinen therapeutischen Unterschied fest. Es können sich im Gegenteil die Nebenwirkungen verschlimmern. Vielfach läßt sich während einer Kombinationstherapie nur eine subjektive Besserung der seelischen Verfassung nachweisen, die einem Placeboeffekt gleich kommt. Obwohl MAO-Inhibitoren B in Verbindung mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer durch gute bis sehr gute Resultate überzeugen (Birkmayer et al. 1975, Barbeau 1976), bereitet die i.v.-oder i.m.-Anwendung des MAO-Hemmers im täglichen Gebrauch neue Schwierigkeiten.

Vielfach wirkt sich die zusätzliche Verwendung tricyclischer Antidepressiva, von Soventol, Amphetaminen oder L-Tryptophan positiv auf das Allgemeinbefinden, die depressive Stimmungslage und die motorische Leistungsfähigkeit des Patienten aus.Letztlich hängt die funktionelle Besserung der Akinese, des Rigors, des Tremors, der Bradyphrenie und der vegetativen Symptome, ebenso wie die möglicherweise auftretenden Nebenerscheinungen von der Schwere des Krankheitsbildes und der individuellen Antwort des einzelnen Organismus auf das angewandte Therapeutikum ab.

Ernste Probleme stellen außer bei PLG die selten vermeidbaren Nebenwirkungen dar. Bei einer Kombinationstherapie addieren sich sogar häufig die für die jeweiligen Präparate typischen störenden Begleiterscheinungen.

Nach Einnahme von L-Dopa resultieren für gewöhnlich gastrointestinale, kardiovaskuläre, psychische und neurologische Störungen. Auch in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer entwickeln sich im allgemeinen identische Nebenwirkungen, die sich aber im Vergleich zu L-Dopa allein vornehmlich auf psychische und neurologische Störungen beziehen. Gastrointestinale und teilweise auch kardiovaskuläre Beschwerden nehmen an Umfang und Häufigkeit ab; jedoch die neurologischen Effekte nehmen an Stärke und Frequenz zu (Barbeau, Roy 1976, Wanamaker 1976, Rinne et al. 1975). Nebenerscheinungen von Anticholinergika und Amantadin konzentrieren sich hauptsächlich auf vegetative Fehlsteuerungen, kardiovaskuläre und psychische Störungen. Dopamin-Agonisten und gelegentlich auch Amphetamine rufen ähnliche unerwünschte Reaktionen wie L-Dopa hervor.

Ein großes Problem, das in Zusammenhang mit der Gesamtdosis und der Verabreichungsdauer von L-Dopa, auch in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer, Anticholinergika oder Amantadin, steht, sind dyskinetische und abnorme willkürliche Bewegungen. Vorwiegend beobachtet man dystonische, athetotische, choreiforme und buccolinguale Bewegungen, Krämpfe und Muskelschmerzen - die beiden letztgenannten verstärken sich gelegentlich bei L-Dopa mit einem ß-Hydroxylasehemmer. Nach langjähriger Behandlung mit L-Dopa, ebenso mit einem Decarboxylaseinhibitor, verstärken sich akinetische Symptome - "End of Dose Akinesia", Akinesia paradoxica, "biphasic Dyskinesia" und das sog. "On-Off" Phänomen.

Psychische Veränderungen ergeben sich nahezu bei allen Substanzen, mit dem Unterschied, daß sie meistens bei einer L-Dopa- oder Amantadintherapie stärker ausgeprägt sind als während einer Anticholinergika- oder Amphetaminbehandlung. Als Prodromalsymptome sind Müdigkeit, Nervorsität, Angst und Schlaflosigkeit zu werten, die in akute psychotische Zustandsbilder mit Halluzinationen, Depressionen, Agitationen, Desorientiertheit bis zur Suicidneigung übergehen können.
Wie schon erwähnt, verhilft die zusätzliche Verabreichung eines Decarboxylasehemmers die L-Dopa induzierten gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen, Nausea oder Völlegefühl und kardiovaskulären Regulationsstörungen wie Hypotonie, Herzarrhythmien und gelegentliche Hypertonie, zu vermindern.
Vegetative Fehlsteuerungen von Anticholinergika beziehen sich auf Akkomodationsstörungen, verminderte cholinerge Drüsensekretion und Miktionsstörungen mit Urinretention, die zu ernsthaften urologischen Komplikationen führen kann. Ebenso vermag Amantadin gastrointestinale Dysfunktionen, Miktionsbeschwerden und Akkomodationsstörungen hervorzurufen (Diehl 1975). Sowohl Anticholinergika als auch Amantadin können häufige Schwindelanfälle, Kopfschmerzen und eine Zunahme der Pulsfrequenz auslösen. Besonders hervorzuheben sind während einer Amantadintherapie die Ödemneigung, eine Livedo reticularis und die Verstärkung einer vorher bestehenden Hypertonie (Brit. Studie 1971). Bei Anwendung von MAO-Hemmern ist besonders auf hypertensive Reaktionen und eventuelle Leberschädigungen zu achten.
Vorsichtige Dosierung, sorgfältige Auswahl von Kombinationspräparaten, Beachtung von spezifischen Kontraindikationen und regelmäßige Laborkontrollen vermeiden auf jeden Fall eine Verstärkung der Nebenwirkungen.

Trotz nicht zu vernachlässigender Unverträglichkeitsreaktionen, insbesondere der abnormen unwillkürlichen Bewegungen, die "nach drei Monaten bei fast 50% und nach ca. zwei Jahren bei ungefähr 80% der Patienten" auftreten können (Barbeau et al. 1972), stellt heute L-Dopa primär das Mittel der Wahl dar. Einen großen Vorteil bietet die zusätzliche Anwendung eines Decarboxylasehemmers. Der Wirkungseintritt von L-Dopa kann dadurch einerseits verkürzt werden, andererseits reduziert sich die tägliche L-Dopadosis auf ein Fünftel des Wertes, der zuvor für ein gutes Therapieergebnis erforderlich gewesen ist. Gewöhnlich wendet man L-Dopa und den Decarboxylasehemmer in einem Verhältnis von 4:1 an. Barbeau et al. (1972) weisen aber darauf hin, daß mit diesem Mischungsverhältnis möglicherweise ernsthaftere Nebenerscheinungen provoziert werden. Entscheidend für die therapeutische Konsequenz ist auch die einschleichende Dosis bis zum maximalen Wirkungseintritt bzw. bis es zu nicht mehr vertretbaren Nebenreaktionen kommt. Es hat sich immer mehr durchgesetzt, Tagesmaximaldosen von 3-4g L-Dopa nicht zu überschreiten. Zu empfehlen ist die Einnahme des Präparates nach der Mahlzeit, die nicht hochproteinhaltig sein sollte, da möglicherweise die L-Doparesorption im Darm beeinträchtigt wird (Bianchine et al. 1971).

Die Therapie mit L-Dopa und einem Decarboxylaseinhibitor führt zu einer signifikanten Besserung der Akinese, des Rigors und der Bradyphrenie. Tremor und vegetative Dysfunktionen lassen keine so gute Besserung erkennen. Gang, Haltung, Sprache und Schriftbild verbessern sich infolge der doch beachtlich wiedergewonnenen Beweglichkeit mit der Abnahme der Muskelsteife. L-Dopa kann bei der Therapie der akinetischen Krise mit respiratorischer Insuffizienz und nachfolgender Atemlähmung lebensrettend sein (Danielcyk 1973).

Auf die Möglichkeit, L-Dopa allein oder in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer, mit Anticholinergika, Amantadin, Dopamin-Agonisten, Amphetaminen, MAO-Hemmern und PLG zu kombinieren, wurde schon an früherer Stelle hingewiesen.
Anticholinergika, Amantadin und Dopamin-Agonisten besitzen bei L-Dopa-unverträglichkeit immer noch großen therapeutischen Wert. Die Behandlung des medikamentös hervorgerufenen Parkinson-Syndroms, des Parkinsonoids, bleibt den Anticholinergika vorbehalten.
Zu wünschen ist, daß in derZukunft Therapeutika wie das Tripeptid, L-propyl-L-leucyl-glycinamid, weiterentwickelt werden und neu gefunden werden, die weder klinische noch biologische Nebenwirkungen besitzen und die Parkinsonsymptome völlig beseitigen.

IX. Zusammenfassung

Die Hauptmerkmale des Parkinson-Syndroms sind Akinese, Rigor, Tremor und Bradyphrenie. Verantwortlich für die Symptomatik sind ein Dopamindefizit und eine daraus resultierende Verschiebung des Konzentrationsgleichgewichts an Überträgersubstanzen, vornehmlich im extrapyramidal motorischen System.

Die medikamentöse Behandlung bezieht sich einerseits auf die Einschränkung der cholinergen Komponente mit Anticholinergika, andererseits auf die Anreicherung der verminderten Dopaminkonzentration im Gehirn. Ferner stehen einige Medikamente, deren Wirkungsweise in Bezug auf die pathologischen Gehirnveränderungen noch nicht genauestens bekannt sind, zur Verfügung.

Anwendung finden zur Therapie des Parkinsonismus L-Dopa, allein oder in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer oder ß-Hydroxylaseinhibitor oder mit α-Methyldopa, Amantadin, Dopamin-Agonisten, Anticholinergika, Amphetamine und MAO-Inhibitoren.

Außerdem kann eine individuell abgestimmte Kombinationstherapie aus mehreren Präparaten das Behandlungsergebnis positiv beeinflussen.

L-Dopa, insbesondere in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer, hat sich trotz gastrointestinaler, kardiovaskulärer, psychischer und neurologischer Nebenwirkungen bis heute zur Besserung der Gesamtsymptomatik bei ca. 60% der Patienten als günstig erwiesen. Durch L-Dopa wird vor allem die Akinese und der Rigor vermindert. Tremor und vegetative Dysfunktionen können durch die synergistische Wirkung eines zusätzlich verabreichten Anticholinergikums oder von Amantadin wesentlich gebessert werden. Es hat sich des öfteren als nützlich erwiesen, bis zum Wirkungseintritt von L-Dopa zusätzlich Amantadin, das einen besonders guten Kurzzeiteffekt aufweist, zu verabreichen.

Unverträglichkeitserscheinungen, die abgesehen von dem Tripeptid, L-propyl-L-leucyl-glycinamid, bei nahezu allen Präparaten auftraten, müssen in die Beurteilung des Therapieergegnisses miteinbezogen werden. Sollten sich schwerwiegende Probleme bei einer L-Dopatherapie ergeben, so muß mit einer anderen Substanz die Therapie fortgesetzt werden. Größere Beschwerden können durch einen langsamen Wechsel vermieden werden. Es bieten sich in erster Linie Amantadin oder Anticholinergika an.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDA: Novitätenkartei der Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker Frankfurt/Main

2. Agnoli, A., Cascchia, M., Fazio, C., Ruggieri, S., Zamponi, A., Mancini, G., Muratorio, A., Pirro, R.:
Comparison between the Therapeutic Effects of L-Dopa and L-Dopa plus Dopa Decarboxylase Inhibitors in Parkinson's Disease; Raven Press, N.Y. ed: M.D. Yahr, 87, 1974.

3. Ajuriaguerra, J.:
Monoamines Noyaux Centreaux et Syndrome de Parkinson di: Symposium Bel-Air IV, Genève 1970, Paris, Masson, 327, 1971.

4. Algeri, S., Cerletti, C., Curcio, M., Morselli, P.L., Bonollo, L., Buniva, G., Minazzi, M., Minoli, G.:
Effect of Anticholinergic Drugs on Gastro-Intestinal Absorption of L-Dopa in Rats and in Man; Eur. J. Pharmacol. 35, 293, 1976.

5. Alleva, P.M.:
Akineton beim medikamentös bedingten Parkinsonismus; Therapie Gegenw. 102, 1494, 1963.

6. Alvord jun., E.C., Forno, L.S., Kusske, J.A., Kauffman, R.J., Rhodes J.S., Goetowski, C.R.:
The pathology of Parkinsonism: A Comparison of Degenerations in Cerebral Cortex and Brainstem; Adv. Neurol. 5, 175, 1974.

7. Anden, N.E.:
Oral L-Dopa Treatment of Parkinsonism; Acta Med. Scand. 187, 247, 1970.

8. Anden, N.E., Engel, J.:
Effect of L-Dopa and Analogues on Central Dopamine and Noradrenaline Mechanisms, Adv. Neurol. 5, 317, 1974.

9. Appleton, D.B., Eadie, M.J., Sutherland, J.M.:
Amantadine Hydrochloride in the Treatment of Parkinsonism; A Controlled Trial, Med. J. Austr. 2, 626, 1970.

10. Avenarius, H.J., Gerstenbrand, F.:
Benztropin (Cogentin) im Rahmen der medikamentösen Behandlung des Parkinson-Syndroms, Wien. Klin. Ws. 52, 924, 1963.

11. Avenarius, H.J., Gerstenbrand F.:
Kr 339, ein neues tremorhemmendes Präparat zur Behandlung des Parkinson-Syndrom, Wien. Klin. Ws. 80, 460, 1968.

12. Ayd, jun., F.J.:
Drug - Induced Extrapyramidal Reactions, Their Clinical Manifestations and Treatment with Akineton, Psychosomatics 1, 143, 1960.

13. Ayd, T.J.:
A Survey of Drug Induced Extrapyramidal Reactions, J.Am.Med.Ass. 175, 1054, 1961.

14. Barbeau, A.:
Dopamine and basal ganglia diseases, Arch. Neur. 4, 97, 1961.

15. Barbeau, A.:
The pathogenesis of Parkinson's Disease: A new hypothesis, Can. Med. Ass. J. 87, 802, 1962.

16. Barbeau, A.:
L-Dopa therapy in Parkinson's disease A critical review of nine years' experience, Can. Med. Ass.J. 101, 791, 1969.

17. Barbeau, A.:
Treatment of Parkinson's disease with levodopa and Ro 4-4602, Review and present status, in: Treatment of Parkinsonism: The Role of Dopa-Decarboxylaseinhibitors; ed.: M.D. Yahr, Raven Press, N.Y., 173, 1973.

18. Barbeau, A.:
The clinical physiology of side effects in longterm L-dopa therapy, in: Second Canadian American Conference on Parkinson's Disease; ed: McDowell F.H.; Barbeau A., Raven Press, N.Y.,347, 1974.

19. Barbeau, A.:
Potentiation of Levodopa Effect by intravenous L-Propyl-L-leucyl-Glycine Amide in Man, Lancet 2, 683, 1975.

20. Barbeau, A.:
Progress in Understanding and Treating Parkinson's Disease, Can. J. Neurol. Sci. 3, 81, 1976.

21. Barbeau, A.:
Six years of high level Levodopa Therapy in severely Acinetic Parkinsonian Patients, Arch. Neur. 33, 333, 1976.

22. Barbeau, A., Murphy, G.F., Sourkes, T.L.:
Les catecholamines dans la maladie de Parkinson, in: Monoamines et système nerveux centrale de: J.Ajuriaguerra, Genève 1962.

23. Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L.:
Eight Years of experience with L-Dopa therapy in Parkinson's disease; Neur. 19, 284, 1969.

24. Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L., Boucher, R., Nowaczynski, W., Genest, J.:
Renin-aldosterone System in Parkinson's Disease, Science 165, 291, 1969.

25. Barbeau, A., Gillo-Joffroy, L., Brossard, Y.:
Renin, Dopamine and Parkinson's Disease,in: L-Dopa and Parkinsonism, ed: A. Barbeau, F.H. McDowell; Philadelphia: Davis,286, 1970.

26. Barbeau, A., Mars, H., Gillo-Joffroy, L.:
Adverse clinical side effects of Levodopa therapy, in: Recent Adv. in Parkinson's Disease, ed: McDowell, Markham; Philadelphia: Davis,204, 1971.

27. Barbeau, A., Mars, H., Botez, M.I., Joubert,M.:
Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition in Parkinson's disease, Can. Med. Ass. J. 106, 1169, 1972.

28. Barbeau, A., Roy, M.:
Six-year results of treatment with Levodopa plus Benserazide in Parkinson's disease, Neur. 9, 399, 1976.

29. Barbeau, A., Roy, M., Kastin, A.J.:
Double blind evaluation of oral L-propyl-L-leucyl-glycine amide in Parkinson's disease, Can. Med. Ass.J. 114, 120, 1976.

30. Barjou, P., Foucarde, J., Mimran, A., Charra, B.:
Paroxysmal hypertension during L-Dopa treatment in Parkinsonism. A metabolic error or a pharmacological effect?
Rev. Eur. Etud. Clin. Biol. 18, 187, 1972.

31. Bartholini, G., Bates, K.M., Burkhard, W.P., Pletscher, A.:
Increase of cerebral catecholamines by 3,4 - dihydroxyphenylalanine after inhibition of peripheral decarboxylase, Nature (Lond.) 215, 852, 1967.

32. Bartholini G., De Praha, M., Pletscher, A.:
Decrease of cerebral 5-hydroxyphenylalanine after inhibition of extrapyramidal decarboxylase, J.Pharmacol. 20, 228, 1968.

33. Bartholini, G., Lloyd, K.G., Stadler, H.:
Dopaminergic Regulation of Cholinergic Neurons in the Striatum: Relation to Parkinsonism, Adv. Neurol. 5, 11, 1974.

34. Baumann, D.:
Der L-Dioxyphenylalanin-Effekt auf Parkinson-Patienten vor und nach dem stereotaktischen Hirneingriff, Inaug. Diss. Freiburg, 1964.

35. Bercel, N.A.:
Clinical Evaluation of Benadryl in Parkinsonism, Am. Pract., 1042, 1951.

36. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.:
Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom, Kl. Ws. 39, 1056, 1961.

37. Bernheimer, H., Hornykiewicz, O.:
Das Verhalten einiger Enzyme im Gehirn normaler und Parkinson-kranker Menschen, Arch. exp. Path. Pharm. 243, 295, 1962.

38. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.:
Verhalten der MAO im Gehirn des Menschen und die Therapie mit MAO-Hemmern, Wien. Klin. Ws. 74, 558, 1962.

39. Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.:
Zur Biochemie des Parkinson-Syndroms des Menschen, Kl. Ws. 41, 465, 1963.

40. Bernheimer, H., Hornykiewicz, O.:
Herabgesetzte Konzentration der HVS im Gehirn von Parkinson-kranken Menschen als Ausdruck der Störung des zentralen Dopaminstoffwechsels, Kl. Ws. 43, 711, 1965.

41. Bertler, A., Rosengreu, E.:
Occurence and distribution of dopamin in brain and other tissues, Experientia 15, 10, 1959.

42. Besson, M.J., Cheramy, A., Gauchy, C., Glowinski, J.:
In Vivo Spontaneous and Evoked Release of Newly synthesized Dopamine in the Cat Caudate Nucleus, Adv. Neurol. 5, 69, 1974.

43. Bianchine, J.R., Calimlim, L.R., Morgan, J.P., Dujuvne, C.A.,Lasagna, L
Stoffwechsel und Resorption von L-3,4 Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) bei Patienten mit Morbus Parkinson, Ann. N.Y. Acad. Sci. 179, 126, 197

44. Bippus, W.:
Erfahrungen mit Akineton in der Behandlung des Parkinsonismus und einiger neurologischer Syndrome, Med. Klin. 54, 1880, 1959.

45. Birket-Smith, E.:
Abnormal Involuntary Movements in Relation to Anticholinergics and Levodopa Therapy; Acta Neurol. Scand. 52, 158, 1975.

46. Birkmayer, W.:
Experimentelle Befunde und neue Aspekte bei extrapyramidalen Erkrankungen; W.Z. Nerv. Heilk. 23, 128, 1966.

47. Birkmayer, W.:
Die Messung der kinetischen Energie bei Bewegungsvollzügen;
Wien. med. Ws. 117, 1138, 1967.

48. Birkmayer, W.:
Experimentelle Ergebnisse über die Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602); Wien. Klin. Ws. 39, 677, 1969.

49. Birkmayer, W.:
10 Jahre L-Dopa-Therapie des Parkinson-Syndroms;
Wien. Klin. Ws. 83, 221, 1971.

50. Birkmayer, W., Danielczyk, W.:
Ein neues Anti-Parkinson-Präparat mit breitem Wirkungsspektrum;
Schw. med. Ws. 41, 1147, 1960.

51. Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.:
Der L-3,4- Dioxyphenylanin (= Dopa) Effekt bei der Parkinson-Akinese;
Wien. Klin. Ws. 73, 787, 1961.

52. Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.:
Der L-Dioxyphenylalanin (L-Dopa) Effekt beim Parkinsonismus des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese;
Arch. Psych. 203, 560, 1962.

53. Birkmayer, W., Mentasi, M.:
Grundzüge der medikamentösen Therapie des Parkinson-Syndroms;
Wien. Klin. Ws. 74, 700, 1962.

54. Birkmayer, W., Neumayer, E.:
Die Wärmeregulation beim postencephalitischen Parkinsonismus;
Nervenarzt 34, 373, 1963.

55. Birkmayer, W., Danielczyk, W., Neumayer, E., Riederer, E.:
The balance of biogenic amines as condition for normal behaviour;
J. Neurol. Transm. 33, 163, 1972.

56. Birkmayer, W., Neumayer, E.:
Die Behandlung der Dopa-Psychosen mit L-Tryptophan;
Nervenarzt 43, 76, 1972.

57. Birkmayer, W., Neumayer, E.:
Die moderne medikamentöse Behandlung des Parkinsonismus;
Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 202, 257, 1972.

58. Birkmayer, W., Danielczyk, W., Neumayer, E., Riederer, P.:
Dopaminergic Supersensivity in Parkinsonism; Neur. 9, 121, 1975.

59. Birkmayer, W., Riederer, P.:
Responsibility of Extrastriatal Areas for Appearance of Psychotic Symptoms (Clinical and Biochemical Human Post-Mortem Findings); J. Neural. Transm. 37, 175, 1975.

60. Birkmayer, W., Riederer, P., Youdim, M.B.H., Linauer, W.:
The Poteniation of the Anti Akinetic Effect after L-Dopa Treatment by an Inhibitor of MAO-B, Deprenil;
J.Neural. Transm. 36, 303, 1975.

61. Boardman, R.H., Fullerton, A.G., Bethell, M.S., Conway, S.:
Intravenous Procyclidine; Lancet 1, 1131, 1962.

62. Boudin, G., Castaigne, P., Lhermitte, F.:
Traitement des syndromes parkinsoniens par la L-Dopa. Apropos de 171 cas, in: Ajuriaguerra, J., de: Monoamines, Noyaux Gris Centraux et Syndrom de Parkinson; Paris, Masson, 411, 1971.

63. Brandt, W., Brandt, G.:
Zur medikamentösen Behandlung des extrapyramidalen Syndroms;
Dt. med. Ws. 80, 972, 1955.

64. Brandt, W., Brandt, G.:
Zur Behandlung des Parkinson-Syndroms; Dt. med. Ws. 81, 1013, 1014, 1027, 1956.

65. Brosch, H.:
Erfahrungsbericht über die Anwendung von Akineton bei reserpin-bedingtem Parkinsonoid; Med. Welt, 1035, 1963.

66. Bruck, J., Gerstenbrand, F., Grundig, E., Prosenz, P.:
Stoffwechselveränderungen bei extrapyramidalen Syndromen und vorläufige therapeutische Konsequenzen;
Fortschr. Neurol. Psychiat. 33, 678, 1965.

67. Buddeke, E.:
Grundriss der Biochemie; De Gruyter Verlag, 76, 77, 314, 1973.

68. Bunney, W.E., Janowsky, D.S., Goodwin, F.K., Davis, J.M., Brodie, H., Murphy, D.L., Chase, T.N.:
Effect of L-Dopa on depression; Lancet 1, 885, 1969.

69. Bunney, W.E., Murphy, D.L., Brodie, H., Goodwin, F.K.:
L-Dopa in depressed patients; Lancet 1, 352, 1970.

70. Calne, D.B.:
Piribedil in Parkinsonism; Adv. Neurol. 5, 325, 1974.

71. Calne, D.B.:
Cardiovascular Problems with L-Dopa Therapy, in: Current Concepts in the Treatment of Parkinsonism; ed: M.D. Yahr, Raven Press N.Y., 189, 1974.

72. Calne, D.B., Spiers, A.S., Stern, G.M., Laurence, D.R., Armitage, P.:
L-Dopa in Idiopathic Parkinsonism; Lancet 2, 973, 1969.

73. Calne, D.B. et al. :
Idiopathic Parkinsonism Treated with an Extracerebral Decarboxylase Inhibitor in Combination with Levodopa; Br. Med. J. 25, 729, 1971.

74. Calne, D.B., Petrie, A., Rao, S., Reid, J.L., Vakil, S.L.:
Action of L-alpha methyldopahydrazine on the blood pressure of patients receiving Levodopa; Br. J. Pharm. 44, 162, 1972.

75. Celesia, G.G., Wanamaker, W.M.:
L-Dopa-Carbidopa: Combined Therapy for the Treatment of Parkinson's Desease; Dis. Nerv. Syst. 37, 123, 1976.

76. Carlsson, A.:
The occurence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system; Pharm. Rev. 2, 490, 1959.

77. Carlsson, A.:
Amphetamine and brain catecholamines,
in: Amphetamines and Related Compounds, ed: E. Costa; S.Garattini; Raven Press, N.Y., 289, 1970.

78. Carlsson, A.:
Some Aspects of Dopamine in the Central Nervous System;
Adv. Neurol. 5, 59, 1974.

79. Carlsson, A.:
The "On-Off" Effect; Adv. Neurol. 5, 367, 1974.

80. Chase, T.N.:
Cerebro-spinal fluid monoamine metabolites and peripheral decarboxylase inhibitors in Parkinsonism; Neur. 20, 36, 1970.

81. Chase, T.N.:
Serotonergic Mechanisms and Extrapyramidal Function in Man;
Adv. Neurol. 5, 31, 1974.

82. Chase, T.N., Watanabe, A.M.:
Methyldopahydrazine as an adjunct to L-Dopa therapy in parkinsonism;
Neur. 22, 384, 1972.

83. Chase, T.N., Woods, A.C., Lipton, M.A., Morris, C.E.:
Hypothalamic releasing factors and Parkinson's disease;
Arch. Neur. 31, 55, 1974.

84. Chase, T.N., Shoulson, J.:
Dopaminergic Mechanism in Patients with Extrapyramidal Disease;
Adv. Neurol. 9, 359, 1975.

85. Cotzias, G.C.:
"Dopa and Parkinsonism";
Br. Med. J., 497, 1967.

86. Cotzias, G.C.:
Levodopa in the Treatment of Parkinsonism;
J. Am. Med. Ass. 218, 1903, 1971.

87. Cotzias, G.C., Van Woert, M.H., Schiffer, L.M.:
Aromatic amino acids and modifications of Parkinsonism;
N. Engl. J. Med. 276, 374, 1967.

88. Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., Gellene, R., Aronson, R.B.:
Parkinsonism and dopa; Trans. Ass. Am. Phys. 18, 171, 1968.

89. Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., Gellene, R.:
Modification of Parkinsonism. Chronic treatment with L-Dopa;
N. Engl. J. Med. 280, 338, 1969.

90. Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., Gellene, R., Aronson, R.B.:
Long term effects of L-Dopa on Parkinsonism,
in: Third Symposium on Parkinson's disease,
ed: Gillingham, F.J.; Donaldson, I.M.L.; Edingb., London, 178, 1969.

91. Cotzias, G.C.,Papavasiliou, P.S., Fehling, C., Kaufmann, B., Mena, I.:
Similarities between neurologic effects of L-Dopa and of apomorphine;
N.Engl. J. Med. 282, 31, 1970.

92. Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S.:
Blocking the negative effects of pyridoxine on patients receiving
levodopa; J. Am. Med. Ass., 216, 1504, 1971.

93. Cotzias, G.C., Mena, I., Papavasiliou, P.S., Mendez, J.:
Unexpected Findings with apomorphine and their possible consequences;
Adv. Neurol. 5, 295, 1974.

94. Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., Tolosa, E.S., Mendez, J.,
Bell-Midera, M.:
Treatment of Parkinson's Disease with Apomorphines Possible Role of
Growth Hormone; N. Engl. J. Med. 294, 567, 1976.

95. Critchley, E.:
Levodopa and Amantadine in the Treatment of Parkinsonism;
The Practitioner 208, 499, 1972.

96. Dallos, V.:
in: Parkinson's Disease,
ed: Birdwood, Gilder, Wink; Acad. Press Lond. and N.Y., 1971.

97. Damasio, A.R., Castro-Caldas, A., Levy, A.:
The "On-Off" Effect; Adv. Neurol. 3, 11, 1973.

98. Danielczyk, W.:
Die Behandlung von akinetischen Krisen; Med. Welt 24, 1278, 1973.

99. Danielczyk, W., Korten, J.J.:
Die Wirkung von Amantadin HCl allein und in Kombination mit L-Dopa bei Morbus Parkinson; Med. Ms. 25, 472, 1971.

100. Deze, J.:
Neue Möglichkeiten in der Behandlung des Parkinson-Syndroms mit ParKs-Plus; Med. Welt 25, 663, 1974.

101. Deze, J., Völler, W.:
Ein Beitrag zur Behandlung des Parkinson-Syndroms;
Med. Welt 26, 1457, 1975.

102. DiCristo, G., Piro, S., Scarpellino, F.:
Akineton in der neurologischen Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Parkinsonformen; Wien. med. Ws. 113, 390, 1963.

103. Diehl, L.W.:
Die problematische Langzeittherapie des Parkinson-Syndroms mit Amantadinsalzen; Med. Welt 26, 2188, 1975.

104. Dietrichson, P., Presthus, J., Holmsen, R.:
Treatment of Parkinsonism with L-Dopa and a Decarboxylase Inhibitor. An Electro-physiological and Clinical Study; Eur. Neurol. 13, 339, 1975.

105. Domenjoz, R.:
Parpanit, ein neues Therapeutikum bei Störungen der extrapyramidalen Motorik; Schw. med. Ws. 76, 1282, 1946.

106. Doshay, L.J.:
Five-year Study of Benztropine (Cogentin) Methanesulfonate;
J.Am. Med. Ass. 152, 1031, 1956.

107. Doshay, L.J., Constable, K., Fromer, S.:
Preliminary Study of a New Antiparkinson Agent; Neur. 2, 233, 1952.

108. Doshay, L.J., Constable, K., Zier, A.:
Five Year follow-up of treatment with Trihexyphenidyl (Artane);
J.Am. Med. Ass. 154,1, 1954.

109. Van der Drift, J.H.A.:
Die Behandlung des Parkinson'schen Syndroms mit Nacom^{R};
Therap. Wo. 25, 4895, 1975.

110. Drüen, M.A.:
Erfahrungen mit Akineton in der ambulanten neurologischen Praxis;
Münch. med. Ws. 101, 421, 1959.

111. Duby, S.E., Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., Lawrence, W.H.:
Injected apomorphine and orally administered levodopa in parkinsonism;
Arch. Neur. 27, 474, 1973.

112. Duvoisin, R.C.:
Hyperkinetic Reactions with L-Dopa; Raven Press, N.Y., 203, 1974.

113. Duvoisin, R.C.:
Variations in the "On-Off" Phenomenon; Adv. Neurol. 5, 339, 1974.

114. Duvoisin, R.C., Yahr, M.D., Côté, L.:
Reversal of the Dopa effect in parkinsonism by pyridoxine;
Trans. Am. Neurol. Ass. 94, 81, 1969.

115. Duvoisin, R.C., Lobo-Antunes, J., Yahr, M.D.:
Response of patients with postencephalitic Parkinsonism to levodopa; J. Neurol. Neuros. Psychiat. 35, 487, 1972.

116. Eadie, M.J.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink; Acad. Press (Lond. und N.Y.),1971.

117. Eadie, M.J., Sutherland, J.M.:
Arteriosclerosis in parkinsonism; J.Neurol. Neuros.Psychiat.27, 237, 1964.

118. Editorial:
Alternatives to Levodopa; Br. Med. J. 1, 1169, 1976.

119. Effron, A.S., Denker, P.G.:
Clinical Evaluation of Certain Antihistaminic and Antispasmodic Drugs in Parkinson's Disease; Mod. Med. Can. 6, 28, 1951.

120. Ehringer, H., Hornykiewicz, O.:
Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems; Kl. Ws. 38, 1236, 1960.

121. Everett, C.M., Borcherding, J.W.:
L-Dopa: Effect on concentrations of dopamine, norepinephrine and serotonin in Brains of mice; Science 6, 849, 1970.

122. Fahn, S.:
"On-Off" phenomenon with levodopa therapy in parkinsonism: Clinical and pharmacologic correlations and the effect of intramuscula pyridoxine; Neur. 24, 431, 1974.

123. Fazio, C., Casacchia, M., Agnoli, A., Reitano, M., Ruggieri, S., Volante, F., Barba, C.:
Treatment of parkinsonism with L-Dopa plus a Dopa decarboxylase inhibitor; Zeit. für die gesamte Neurol. und Psychat. 202, 347, 1972.

124. Feigenson, J.S., Sweet, R.D., McDowell, F.H.:
Piribedil: Its synergistic effect in multidrug regimens for parkinsonism; Neur. 26, 430, 1976.

125. Feise, G., Paal, G., Dimon, E.:
Erfahrungen bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa; Fortschr. Med. 90, 261, 1972.

126. Fermaglich, J.:
Methyldopa and L-Dopa: Synergistic Agents in the Treatment of Parkinson's Desease; ed: M.D. Yahr; Raven Press, N.Y.,95, 1974.

127. Fermaglich, J., O'Doherty:
Synergism of levodopa by alpha-methyldopa;
Am. Neurol. Ass. Transactions 96, 637, 1971.

128. Forno, L.S., Alvord jun., E.C.:
Depigmentation in the Nerve Cells of the Substantia Nigra and Locus Ceruleus in Parkinsonism; Adv. Neurol. 5, 195, 1974.

129. Forssmann, W.G., Heym, Ch.:
Grundriss der Neuroanatomie; Springer Verlag, 1974.

130. Fotino, S., Blaufox, M.D.:
Renin Activity and Catecholamine Excretion in Parkinsonism;
Clin. Res. 18, 499, 1970.

131. Freeman, H., Mehta, I.S.:
A double-blind comparison of the efficacy of Ex 10-029 and Trihexyphenidylhydrochloride in relieving drug-induced parkinsonian Symptoms; Curr. ther. Res. 14, 470, 1972.

132. Fünfgeld, E.W.:
Adamantylamine sulphate: an anti-Parkinson drug with anovel mode of action; Med. Klin. 39, 1703, 1970.

133. Fuxe, K., Hökfelt, T.:
Further evidence for the existence of tuberoinfundibular dopamine neurone; Acta physiol. Scand. 66, 245, 1966.

134. Fuxe, K., Goldstein, M., Hökfelt, T., Jonsson, G., Lidbrink, P.:
Dopaminergic Involvement in Hypothalamic Function: Extrahypothalamic and Hypothalamic Control. A Neuroanatomical Analysis;
Adv. Neurol. 5, 405, 1974.

135. Ganglberger, J.A., Umbach, W.:
Vergleichende neurophysiologische Untersuchungen tremorwirksamer Substanzen; Med. Klin. 60, 1283, 1965.

136. Gerlach, J.:
Effect of CB 154 (2-Bromo-Alpha-Ergocryptine) on Paralysis agitans compared with Madopar in a Double-Blind, Crossover Trial;
Acta Neurol. Scand. 53, 189, 1976.

137. Gerstenbrand, F.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 1971.

138. Gerstenbrand, F., Pateisky, K.:
Klinische und elektromyographische Erfahrungen mit 10870 (Aturban) bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms; Wien.Klin.Ws. 49, 978, 1958.

139. Gerstenbrand, F., Tschabitscher, H.:
Erfahrungen mit dem Antiparkinsonmittel Akineton;
Wien. Klin. Ws. 70, 261, 1958.

140. Gerstenbrand, F., Grünberger, J., Oberhummer, I.:
Behandlungsergebnis mit Amantadin-Hydrochlorid beim Parkinson-Syndrom unter Verwendung testpsychologischer Untersuchungsmethoden;
Wien. med. Ws. 121, 390, 1971.

141. Gianniotti, G., Giberti, F., Spizzirris, F.:
Primi risultati di nuove terapie nel morbo di Parkinson e parkinsonismi
Gazz. med. ital. 115, 71, 1956.

142. Giberti, F., Gianniotti,G., Spizzirris, F.:
Ulteriori risultati di nuove terapie nelle sindromi Parkinsoniane;
Gazz. med. ital. 116, Nr. 9, 404, 1957.

143. Gilland, O.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 1971.

144. Gilligan, B.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.) , 1971.

145. Gilligan, B., Veale, J., Wodak, J.:
Amantadine Hydrochloride in the Treatment of Parkinson's Disease;
Med. J. Austr. 2, 634, 1970.

146. Girard, P.F.:
Die neuen Antiparkinsonmittel, in: R. Hazard Actualités pharm. Serie IV-VI, 1951-1953.

147. Girke, W., Xenakis, Ch.:
Nebenwirkungen der L-Dopa-Therapie; Dt. med. Ws. 100, 2165, 1975.

148. Godwin-Austen, R.B., Lind, N.A., Turner, P.:
Mydriatic responses to sympathomimetic amines in patients treated with L-Dopa; Lancet 2, 1043, 1969.

149. Goldberg, L.:
Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications; Pharm. Rev. 24, 1, 1972.

150. Goldstein, M., Anagnoste, B., Battista, A.F., Owen, W.S., Nakatani, S.:
Studies of amines in the striatum in monkeys with nigral lesions; J. Neurochem. 16, 645, 1969.

151. Goldstein, M., Anagnoste, B., Battista, A.F., Miyamoto, T., Fuxe, K.:
Mechanism Involved in the Control of Extrapyramidal Dysfunctions and in Striatal Dopamine Synthesis; Adv. Neurol. 5, 79, 1974.

152. Goodwin, F.K., Bodie, H.K., Murphy, D.L., Bunney, W.E.:
Administration of a peripheral decarboxylase inhibitor with L-Dopa to depressed patients; Lancet 1, 908, 1970.

153. Gozzano, M., Millefiorini, M.:
Studio electromiografico dell'azione del preparato Wander 60 S.J. 1977 sul tremore parkinsoniano; Il lavoro Neuropsychiatrico 31, 1962.

154. Greer, M.:
How to achieve maximum benefit for the patient with Parkinson's disease; Geriatrics 31, 89, 1976.

155. Greer, M., Williams, C.M.:
Dopamine metabolism in Parkinson's disease; Neur. 13, 73, 1963.

156. Groneberg,P., Struppler, A.:
Die therapeutische Wirkung von L-Dopa; Naturwissenschaften 59, 492, 1972.

157. Gross, H., Langner, E.:
Prophylaxe und Behandlung des medikamentös bedingten Parkinson-Syndroms mit Procyclidin-Hydrochlorid (Kemadrin); Wien. med. Ws. 74, 569, 1962.

158. Gruenthal, E.:
Über Parpanit, einen neuen extrapyramidal motorische Störungen beeinflussenden Stoff; Schw. med. Ws. 76, 1286, 1946.

159. Gutmann, L., Martin, J.D., Gutrecht, J.A.:
L-Dopa Therapy of Parkinson's Disease (A Review of the Preliminary Experience at West Virginia University); W.Va.Med.J. 66, 109, 1970.

160. Haleem, M.A.:
L-Dopa in the Treatment of Parkinsonism; Geront.clin. 14, 242, 1972.

161. Hamilton, T.C.:
Effects of dopamine on the conductance of perfused vascular beds of the chloralosed cat; Br. J. Pharm. 44, 442, 1972.

162. Hanzal, F.:
Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und L-Carbidopa; Münch. med. Ws. 118, 653, 1976.

163. Harder, A., Prelicz, Th.:
Einige Überlegungen zur Behandlung des Parkinson-Syndroms. Erfahrungen mit dem neuen Mittel ParKs 12; Schw. med.Ws. 86, 335, 1956.

164. Harris, J.E., Baldessarini, R.J.:
Uptake of (3H) - catecholamines by homogenates of rat corpus striatum and cerebral cortex: effects of amphetamine analogues; Neuropharmacology 12, 669, 1973.

165. Harrison, W.H., Levitt, M., Udenfriend, S.:
Norepinephrine synthesis and release in vivo mediated by 3,4 dihydroxyphenethylamine; J.Pharmacol. exp. Ther. 142, 157, 1963.

166. Hartmann, K.:
Pervitin-Halluzinose; M.Ps. N. 106, 101, 1942.

167. Hartmann, K.:
Erfahrungen mit dem neuen Präparat Parpanit bei der Behandlung von Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems; Schw. med. Ws. 76, 1289, 1946.

168. Hartmann, K.:
Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Aturban; Schw. med. Ws.88, 474, 1958.

169. Hartmann, K.:
Behandlung des Parkinson-Syndroms und des senilen Tremors mit einem neuen Thioxanthen-Derivat; Schw. med. Ws. 38, 1070, 1960.

170. Hassler, R.,Jung, R.:
The extrapyramidal motor system, in: Handbook of Physiology-Neurophysiology, ed: Magoun, H.W., Field, J. u. Hall V.E.;
Bd. 2 Kap. 35, Washington D.C.; A.P.S.P., 863, 1960.

171. Heathfield, K.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 1971.

172. Henning, M.:
Interaction of DOPA Decarboxylase Inhibitors with the Effect of α-Methyldopa on Blood Pressure and Tissue Monoamines in Rats;
A. pharm. tox. 27, 135, 1969.

173. Henning, M., Rubenson, A.:
Evidence for a centrally medicated hypotensive effect of L-dopa in the rat; J. Pharmacol. 22, 242, 1970.

174. Herskovits, E., Figueroa Gacitua, E.:
Effect of Fusaric Acid in Parkinson's Disease; Medicina 33, 51, 1972.

175. Hidaka, H.:
Fusaric (5-Butylpicolinic) acidan inhibitor of Dopamin-ß-hydroxylase, affects Serotonin and Noradrenaline; Nature 231, 54, 1971.

176. Holmsen, R.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.) 1971.

177. Honda, H., Gindin, A.:
Gout While Receiving L-Dopa for Parkinsonism; J.Am.Med.Ass. 219,55, 1972

178. Hornykiewicz, O.:
Dopamine (3-Hydroxytyramine) and brain function;
Pharm. Rev. 18, 925, 1966.

179. Hornykiewicz, O.:
Physiologic, biochemical and pathological backgrounds of levodopa and possibilities for the future; Neur. 20, 1, 1970.

180. Hornykiewicz, O.:
Commentary: Parkinson's disease and its chemotherapy;
Biochem. Pharm. 24, 1061, 1975.

181. Howse, P.M., Matthews, W.B.:
Brocresin in Parkinson's Disease; J. Neurol. Neuros. Psychiat.36, 27, 1973.

182. Hughes, W., Keevil, J.H., Gibbs, I.E.:
Trial of a new remedy (Ciba 10870) in Parkinsonism;
Br. Med. J. 19, 928, 1958.

183. Hunter, K.R., Stern, G.M, Laurence, D.R., Armitage, P.:
Combined Treatment of Parkinsonism with L-Dopa and Amantadine;
Lancet 2, 566, 1970.

184. Iivanainen, M.:
Kr. 339 in the Treatment of Parkinsonian Tremor;
Acta Neurol. Scand. 50, 469, 1974.

185. Iivanainen, M.:
Kr. 339 Parkinsonismivapinan Hoidossa; Duodecim 90, 590, 1974.

186. Iizuka, J.:
Heutiger Stand der Diagnose und Therapie beim Parkinson-Syndrom;
Zeitschrift für präklinische Geriatrie 9,187, 1973.

187. Iezzoni, D.G.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 75, 1971.

188. Ingvarsson, C.G.:
Orientierende klinische Versuche zur Wirkung der Dioxyphenylalanine (L-Dopa) bei endogener Depression; Arzneim. Forsch. 15, 849, 1965.

189. Jacobi, P., Fischer, P.A., Schneider, E.:
Das Verhalten der allgemeinen Intelligenz von Parkinson-Patienten während der L-Dopa-Therapie; Arch. Psych. N. 218, 125, 1974.

190. Jenkins, A.C., Schwieger, A.C.:
Therapeutic guidelines and sideeffects encountered during L-Dopa therapy in 100 cases of Parkinsonism; Med.J.Austr. 2, 693, 1971.

191. Jørgensen, P.B.:
New Zealand Medical Research Council trial, in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink; Acad. Press (Lond. u.N.Y.),1971.

192. Kaeser, H.E., Ferel, D., Wurmser, P.:
Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa;
Schw. med. Ws. 100, 805, 1970.

193. Kaplan, H.R., Barker, J.W., La Sala, S.A.:
Direct evidence for a centrally medicated hypotensive action of L-dopa in anaesthetised dogs; Eur. J.Pharmacol. 17, 273, 1972.

194. Kapp, W., Leickert, K.H.:
Das Parkinson-Syndrom; Neurochemie-Klinik-Therapie;
Schattauer Verlag, Stuttg.-N.Y., 1971.

195. Kastin, A.J., Barbeau, A.:
Preliminary clinical studies with L-propyl-L-leucyl-glycine amide in Parkinson's disease; Can. Med. Ass. J. 107, 1079, 1972.

196. Keenan, R.E.:
The Eaton collaborative Study of levodopa therapy in parkinsonism: A summary; Neur. 20, 46, 1970.

197. Keller, H.:
Der Parkinsonismus und seine konservative Behandlung;
Dt. med. Ws. 81, 2054, 1956.

198. Keller, H.:
Akineton, ein neues Mittel zur Behandlung des Parkinson-Syndroms, zugleich ein Beitrag zur objektiven Wirkungskontrolle;
M.Ps.N. 132, 13, 1956.

199. Keller, H.:
Zur Systematik der medikamentösen Parkinsontherapie;
Münch. med. Ws. 101, 376, 1959.

200. Keller, H.:
Cogentin, ein parkinsonwirksames Medikament mit verlängerter Wirkungsdauer; Münch. med. Ws. 102, 695, 1960.

201. Klawans, H.L., Goetz, Ch., Bergen, D.:
Levodopa induced Myoclonus; Arch. Neur. 32, 331, 1975.

202. Kruse, W.:
Treatment of drug-induced extrapyramidal symptoms (A comparative study of three antiparkinson-agents);
Dis. Nerv. Syst. 21, 79, 1960.

203. Kuchel, O. et al.:
The Role of Dopamine, Norepinephrine and Epinephrine in the Orthostatic Regulation of Renin in Normotensive and Hypertensive Subjects. in: L-Dopa and Parkinsonism, ed: Barbeau, McDowell, Philadelphia: Davis, 293, 1970.

204. Kulisiewicz, T.:
Klinische Beurteilung der Wirkung des Antiparkinsonpräparates ParKs 12; Wien. med. Ws. 33/34, 633, 1963.

205. Küver, G.:
Vergleichende Untersuchungen neuartiger Mittel zur Behandlung extrapyramidal motorischer Störungen; Med. Ws. 42, 1471, 1955.

206. Labange, R., Peguret, C., Blotman, F.:
The treatment of Parkinson's disease by amantadine. A study on fifty patients; Excerpta medica VIII 27, 149, 1973.

207. Laitinen, L.:
Desipramine in Treatment of Parkinson's Disease;
Acta Neurol. Scand. 45, 109, 1969.

208. Langner, E., Neumayer, E.:
Die Objektivierung der Wirksamkeit von Antiparkinsonmitteln;
Wien. med. Ws. 109, 824, 1959.

209. Lapolla, A., Nash, L.R.:
The use of procyclidine hydrochloride in drug-induced parkinson-like symptoms; Clin. Med. 71, 1515, 1964.

210. Lee, J.E., Sweet, R.D., McDowell, F.H.:
Treatment of parkinsonism with levodopa;
Ann. Int. Med. 75, 703, 1971.

211. Lehmann, J.:
Levodopa and depression in Parkinsonism; Lancet 1, 140, 1971.

212. Lerner, P.F.:
Kemadrin, a new drug for treatment of parkinsonian disease;
J. Nerv. M. dis. 123, 79, 1956.

213. Lichtigfeld, T.J.:
Drug-induced parkinsonian syndrome in a case of tranquillizer
poisoning; Br. J. Psychiatry 110, 226, 1964.

214. Lieberman, A., Goodgold, A., Jonas, S., Leibowitz, M.:
Comparison of Dopa Decarboxylase Inhibitor (Carbidopa) Combined with
Levodopa and Levodopa alone in Parkinson's Disease; Neur. 25, 911, 1975.

215. Lieberman, A., Miyamoto, T., Battista, A.F., Goldstein, M.:
Studies on the antiparkinsonian efficacy of lergotrile;
Neur. 25, 459, 1975.

216. Loranger, A.W., Goodell, H., Lee, J.E., McDowell, F.:
Levodopa Treatment of Parkinson's Syndrome Improved Intellectual
Functioning; Arch. gen. Psych. 26, 163, 1972.

217. Loranger, A.W., Goodell, H., McDowell, F.H., Lee, J.E., Sweet, R.D.:
Intellectual Impairment in Parkinson's Syndrome;
Brain 95, 405, 1972.

218. Loranger, A.W., Goodell, H., McDowell, F.H., Lee, J.E., Sweet, R.D.:
Parkinsonism, L-Dopa and Intelligence;
Am. J. Psych. 130, 1386, 1973.

219. Lücking, C.H.:
L-Dopa Effekt auf Akinesie und Rigor stärker ausgeprägt als gegen Tremor; Med. Trib. Ausg. Dtschl. 5, 14, 1970.

220. Lustig, B.:
Über Erfahrungen mit Akineton bei postencephalitischem Parkinsonismus;
Med. Klin. 50, 1106, 1955.

221. Van Manen, J.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 1971.

222. Markham, C.H.:
The "On-Off" Side Effect of L-Dopa; Adv. Neurol. 5, 387, 1974.

223. Mars, H., Krall, J.:
L-Dopa and cardiac arrhythmias N. Engl. J.Med. 285, 1437, 1971.

224. Marsden, C.D., Parkes, J.D., Rees, J.E.:
A Comparison of Treatment of Parkinson's Disease with L-Dopa and with Sinemet^{R}; Raven Press N.Y., 21, 1974.

225. Marsden, C.D., Parkes, J.D.:
"On-Off" Effects in Patients with Parkinson's Disease on Chronic Levodopa Therapy; Lancet 1, 292, 1976.

226. Marsh, G.G., Markham, C.H.:
Does levodopa alter depression and psychopathology in parkinsonism patients; J.Neurol. Neuros. Psychiat. 36, 925, 1973.

227. Martin, W.E.:
Adverse Reactions During Treatment of Parkinson's Disease with Levodopa; J. Am. Med. Ass. 216, 1979, 1971.

228. Martinez-Lage, J.M., Martî-Massó, J.F., Carrera, N., Maravî, E.:
A Single-Blind Comparative Study with the Combination of Carbidopa and L-Dopa in Parkinson's Disease Treatment; ed: Yahr, M.D.; Raven Press N.Y.,1, 1974.

229. Matiar-Vahar, H.:
Über eine durch Akineton ausgelöste Psychose schizophrener Prägung; Nervenarzt 32, 473, 1961.

230. Matussek, N., Benkert, O., Schneider, K., Otten, H., Pohlmeyer, H.:
L-Dopa plus decarboxylase inhibitor in depression; Lancet 2, 660, 1970.

231. Mawdsley, C.:
Treatment of Parkinsonism with Levo-Dopa; Br. Med. J. 1, 331, 1970.

232. McDowell, F.:
L-Dopa erzielt bei 1/3 Besserung von 75 bis 100 Prozent; Med. Trib. Ausg. Dtschl. 5, 13, 1970.

233. McDowell, F.H., Sweet, R.:
Actions of Dopaminergic Agonists in Parkinsonism; Adv. Neurol. 9, 367, 1975.

234. Medina, C., Kramer, M.D., Kurland, A.A.:
Biperiden in the Treatment of Phenothiazine-Induced Extrapyramidal Reactions; J. Am. Med. Ass. 182, 1127, 1962.

235. Mendez, J.S., Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., Mena, I.:
"On-Off" Phenomenon during Treatment of Parkinsonism with L-Dopa;
ed: M.D. Yahr; Raven Press N.Y., 151, 1974.

236. Metzel, E.:
Indikationen zur konservativen und operativen Behandlung des
Parkinson-Syndroms; Neurochirurgia 13, I, 169, 1970.

237. Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A.:
Lehrbuch der Pharmakologie; Springer Verlag, 1975.

238. Michelakis, A.M., Robertson, D.:
Plasma Renin Activity and Levodopa in Parkinsonism;
J. Am. Med. Ass. 213, 83, 1970.

239. Moldenhauer, B.:
Butyrylperazin in der Neuropsychiatrie; Med. Welt, 1217, 1961.

240. Montuschi, E., Prescott, F., Green, A.F.:
Kemadrin in postencephalitic parkinsonism with note on pharmacology
of Kemadrin; Lancet 1, 583, 1952.

241. Moore, M.T.:
Benadryl in the Treatment of Parkinson's Disease; Neur. 1, 123, 1951.

242. Morselli, P.L., Rizzo, M., Zacalla, M., Garettini, S.:
Haloperidol desipramine interaction in mice, rats and man;
Chem. Biol. Interact. 2, 160,1970.

243. Müller, Fahlbusch, H.:
Klinische und katamnestische Untersuchungen zum Parkinsonismus;
G. Thieme Verlag, Sttg., 1972.

244. Münnich, J. E.:
Die Behandlung des arzneibedingten Parkinsonoids mit einem Antiparkinsonikum in Retardform (Methixen-Hydrochlorid); Med. Welt 17, 2132, 1966.

245. Muenter, M.D.:
Double-Blind, placebo-controlled study of levodopa therapy in Parkinson's disease; Neur. 20, 6, 1970.

246. Mumenthaler, M.:
Neurologie für Ärzte und Studenten; G.Thieme Verlag Sttgt., 1970.

247. Muscettola, C.B., Giovannucci, M., Montanini, R., Morselli, P.L.:
Relationship between Desipramine Plasma levels and the Effect in Parkinson's Syndrome; Rev.Eur. Etud. Clin. et Biol. 17, 375, 1972.

248. Mutschler, E.:
Arzneimittelwirkungen; Wissenschftl. Verl. Ges.mbH. Sttgt., 3.Auflg.1975.

249. Nair, R.M.G., Kastin, A.J., Schally, A.V.:
Isolation and structure of hypothalamic MSH release-inhibiting-hormone; Biochem. Biophys. Res. Commun. 43, 1376, 1971.

250. NG, K.Y., Chase, T.N., Colburn, R.N., Kopin, I.J.:
L-Dopa-Induced Release of Cerebral Monoamines; Science 170, 76, 1970.

251. O'Brien, C.P., Di Giacomo, J.N., Fahn, S., Schwarz, G.:
Mental effects of high-dosage levodopa;
Arch. gen. Psych. 24, 61, 1971.

252. Oelszner, W., Walther, H., Wagner, U.:
Antimuskarinartige Wirksamkeit von Antiparkinsonmitteln an peripheren Strukturen und Korrelation zu zentraler Wirksamkeit bzw. klinische Dosierung; Acta biol. med. Ger. 26, 1045, 1971.

253. Olanow, C.W., Schwartz, A.M.:
A Controlled, Blind Double-Observer Study of MK-486 (Carbidopa) in Parkinson's Disease, ed: M.D. Yahr; Raven Press N.Y., 69, 1974.

254. Oppenheimer, H.:
Zur Behandlung medikamentös bedingter extrapyramidaler Syndrome mit Akineton; Münch. med. Ws. 103, 1436, 1961.

255. Page, I.H., Carlsson, A.:
Serotonin; in: Handbook of Neurochemistry Bd. 4, Kap. 11, ed: Lajtha A.; Plenum Press (N.Y. u. Lond.), 251, 1970.

256. Pakkenberg, H.:
RNA content of the nerve cells in the globus pallidus in parkinsonism; Acta Neuropathol. 1, 507, 1962.

257. Papavasiliou, P.S., Cotzias, G.C., Duby, S.E., Steck, A.J., Fehling, C., Bell, M.A.:
Levodopa in parkinsonism: Potentiation of central effects with a peripheral inhibitor; N. Engl. J. Med. 286, 8, 1972.

258. Parkes, J.D.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink; Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 1971.

259. Parkes, J.D., Tarsy, D., Marsden, C.D., Bovill, K.T., Phipps, J.A., Rose, P., Asselman, P.:
Amphetamines in the treatment of Parkinson's disease;
J. Neurol. Neuros. Psychiat. 38, 232, 1975.

260. Parkes, J.D., Marsden, C.D., Donaldson, I., Galea-Debono, A., Walters, J., Kennedy, G., Asselman, P.:
Bromocriptine Treatment in Parkinson's Disease;
J. Neurol. Neuros. Psychiat. 39, 184, 1976.

261. Parks, L.C., Watanabe, A.M., Kopin, I.J.:
Prevention or reversal of levodopa induced cardiac arrhythmias by decarboxylase inhibitors; Lancet 2, 1014, 1970.

262. Parsonage, M.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 1971.

263. Paulson, G.D., Tafrate, R.H.:
Some "minor" aspects of parkinsonism, espacially pulmonary function;
Neur. 20, 14, 1970.

264. Pearce, J.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 1971.

265. Phillips, J., Montuschi, E., Sharkey, J.:
Artane in the Treatment of Parkinsonism, Lancet, 1131, 1950.

266. Plotnikoff, N.P., Kastin, A.J.:
Oxotremorine antagonism by propyl-leucyl-glycine amide administered by different routes and with several anticholinerges; Pharmacol. Biochem. Behav. 2, 417, 1974.

267. Poirier, L.J., Bedard, P.:
The origin of different striato- and thalamopetal neurochemical pathways and their relationship to motor activity, Third Symposium on Parkinson's Disease; Edinburgh u. London, 60, 1969.

268. Pollock, M.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink; Acad. Press (Lond. u. N.Y.), 1971.

269. Przuntek, D.:
Zur Therapie des Parkinson-Syndroms; Fortschr. Med. 91, 399, 1973.

270. Quandt, J.:
Gutachten über die klinische Erprobung des Medikaments Brocadopa der Firma Merckle (Okt. 1971) Eigendruck der Firma Merckle;

271. Reveno, W.S., Bauer, R.B., Rosenbaum, H.:
L-dopa for parkinsonism; Geriatrics 28, 86, 1973.

272. Rinne, U.K., Sonninen, V., Siirtola, T.:
L-Dopa treatment in Parkinson's disease; Eur. Neurol. 4, 348, 1970.

273. Rinne, U.K., Sonninen, V., Siirtola, T.:
Treatment of Parkinson's Disease with Amantadine and L-Dopa; Eur. Neurol. 7, 228, 1972.

274. Rinne, U.K., Sonninen, V., Siirtola, T.:
Treatment of Parkinson's disease with amantadine and L-dopa;
Excerpta medica VIII 27, 148, 1973.

275. Rinne, U.K., Sonninen, V., Marttila, R.:
Dopaminergic Agonist Effects on Parkinsonian Clinical Features and Brain Monamine Metabolism; Adv. Neurol. 9, 383, 1975.

276. Rinne, U.K., Birket-Smith, E., Dupont, E., Hansen, E., Hyyppä, M., Marttila, R., Mikkelsen, B., Pakkenberg, H., Presthus, J.:
Levodopa alone and in combination with a peripheral decarboxylase inhibitor Benserazide (Madopar^{R}) in the treatment of Parkinson's Disease; A controlled clinical trial; J. Neurol. 211, 1, 1975.

277. Roberts, E.:
Disinhibition as an Organizing Principle in the Nervous System - The Role of Gamma-Aminobutyric Acid; Adv. Neurol. 5, 127, 1974.

278. Roberts, E., Frankel, S.:
γ-Aminobutyric acid in Brain; Fed. Proc. 9, 219, 1950.

279. Rondot, P., Ribadeau Dumas, J.L.:
Treatment of Parkinson's Disease with a Decarboxylase Inhibitor; ed: M.D. Yahr, Raven Press N.Y., 61, 1974.

280. Rosen, A.:
Medikamentös bedingter Parkinsonismus und seine Behandlung mit Akineton^{R}; Therap. Umschau 20, 9, 1963.

281. Savery, F.:
Amantadine and a Fixed Combination of Carbidopa and Levodopa in Parkinsonism: a Preliminary Report; Curr. ther. Res. 19, 337, 1976.

282. Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H., Fischer, P.A.:
Neuropsychologische und elektromyographische Untersuchungen zur psychotropen Kurzzeitwirkung von L-Dopa; Pharmaco. Psychiatr. Neuropsychopharmakol. 5, 120, 1972.

283. Schneider, E., Fischer, P.A., Jacobi, P., Maxion, H.:
Wirkungsvergleich von L-Dopa und der Kombination L-Dopa und Decarboxylasehemmer beim Parkinson-Syndrom; Arch. Psych. 217, 95, 1973.

284. Schneider, E., Jacobi, P., Maxion, H., Fischer, P.A.:
Neuropsychologische Untersuchungen zur Kurzzeitwirkung von Biperiden (Akineton^{R}) beim Parkinson-Syndrom; Arch. Psych. 221, 15, 1975.

285. Schubert, U., Fischer, G-J., Glaß, J.:
Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit Amantadin-Hydrochlorid; Z.f.Ä. Fb. 69,469, 1975.

286. Schwab, R.S., Amador, L.V., Lettvin, J.Y.:
Apomorphine in Parkinson's disease;
Trans. Am. Neurol. Ass. 76, 251, 1951.

287. Schwab, R.S., Chafetz, M.E.:
Kemadrin in the treatment of Parkinsonism; Neur. 5, 273, 1955.

288. Schwab, R.S., England, A.C., Doskauer, D.C., Young, R.R.:
Amantadine in the treatment of Parkinson's disease;
J. Am. Med. Ass. 208, 1168, 1969.

289. Schwarz, D., Siebenhaar, Ch.:
Eine neue medikamentöse Behandlung des Parkinsonismus;
Med. Klin. 50, 1473, 1955.

290. Schwartz, G.A., Fahn, S.:
Newer Medical Treatments in Parkinsonism; Med. Clin.N.Am. 54, 773, 1970.

291. Schwieger, A.C., Jenkins, A.C.:
Observations on the effect of amantadine hydrochloride in the treatment of Parkinsonism; Med. J. Austr. 2, 630, 1970.

292. Selby, G.:
Parkinson's disease; Handbook of Clinical Neurology Bd. 6, Kap. 6; (1968/69), 173.

293. Selby, G.:
A preliminary report of Australian trials with L-Dopa;
Aust. N.Z.J. Med. 1, 48, 1971.

294. Sharkey, J.I., Strang, R.R.:
in: Die Behandlung des arzneibedingten Parkinsonoids mit einem Antiparkinsonikum in Retardform (Methixen Hydrochlorid);
ed: MÜnnich, J.E.; Med. Welt 17, 2132, 1966.

295. Shealy, C.N., Weeth, J.B., Mercier, D.:
Livedo Reticularis in Patients with Parkinsonism Receiving Amantadine;
J. Am. Med. Ass. 212, 1522, 1970.

296. Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie; G.Thieme Verlag, 941, 1973.

297. Siegfried, J.:
Die Parkinson'sche Krankheit und ihre Behandlung;
Springer Verlag, 1968.

298. Sigwald, J., Bovet, D., Dumont, G.:
Le traitement de la maladie de Parkinson par le chlorhydrate de diéthylaminoéthyl-N-thiodphénylalanine (2987 R);
Rev. neurol. 78, 581, 1946.

299. Sigwald, J., Bouttier, D., Raymondeaud, C., Marquez, J., Gal, J.C.:
Étude de l'action sur l'Akinésie parkinsonienne de deux dérivés de l'imino dibenzyle le chlorhydrate de N-(gamma-diméthylaminopropyl)-iminodibenzyle ou Imipramine et le [béta- (hydroxyéthyl - 4" pipérazinyl) - 3 ' propyl] - 5 iminodibenzyle ou 8307 RP;
Presse méd. 67, 1697, 1959.

300. Silver, D.E., Sahs, A.L.:
Livedo reticularis in Parkinson's disease patients treated with amantadine hydrochloride; Excerpta medica VIII 27, 150, 1973.

301. Sourkes, T.L.:
Acidic Metabolites of Dopamine and Serotonin in Cerebrospinal Fluid;
Adv. Neurol. 5, 271, 1974.

302. Spiegel, E.A.:
Problems in parkinson research regarding the mechanism of rigor, akinesia and tremor, Symposium Parkinson's diesease (Trends in research and treatment);
N.Y. u. Lond. Grune u. Stratton, 114, 1965.

303. Spiers, A.S.D., Calne, D.B., Fayers, P.M.:
Miosis duringL -Dopa therapy; Br. Med. J. 2, 639, 1970.

304. Steinbrecher, W.:
Akineton psychosen; Dt. med. Ws. 83, 1399, 1958.

305. Steinbrecher, W.:
Über eine Methode der Objektivierung von Tremorerscheinungen und deren therapeutische Beeinflußbarkeit;
Med. Welt 24, 237, 1973.

306. Steinhäusl, H.:
Erfahrungsbericht über die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit dem Kombinationspräparat L-Dopa und Decarboxylasehemmer (Ro 8-0576);
Wien. med. Ws., 123,433, 1973.

307. Stellar, S., Mandell, S., Waltz, J.M., Cooper, I.S.:
L-Dopa in the Treatment of Parkinsonism; A Preliminary Appraisal;
J. Neurosurg. 32, 275, 1970.

308. Stern, P.H., McDowell F., Miller, J.M., Robinson, M.:
Rehabilitation muß L-Dopa-Therapie intensiv ergänzen;
Med. Trib., Ausg. Dtschl. 5, 15, 1970.

309. Strang, R.R.:
Experiences with Cogentin in the Treatment of Parkisonism;
Acta Neurol. Scand. 41, 413, 1965.

310. Strang, R.R.:
Kemadrin in the treatment of parkinsonism; A double blind and one-year-follow-up study; Curr. Med. Drugs 5, 27, 1965.

311. Struppler, A., Groneberg, P., Lücking, C.H.:
Medikamentöse und operative Behandlung des Parkinson-Syndroms;
Therap. Wo. 24, 713, 1974.

312. Sweet, R.D., Lee, J., McDowell, F.H.:
Methyldopa as an adjunct to levodopa treatment of Parkinson's disease; Clin. Pharm. Ther. 13, 23, 1972.

313. Sweet, R.D., McDowell, F.H.:
Plasma dopa concentrations and the "On-Off" effect after chronic treatment of Parkinson's disease; Neur. 24, 953, 1974.

314. Sweet, R.D., McDowell, F.H.:
The "On-Off" Respons to Chronic L-Dopa Treatment of Parkinsonism; Adv. Neurol. 5, 331, 1974.

315. Swett, R.D., McDowell, F.H., Wasterlain, C.G., Stern, P.H.:
Treatment of "On-Off" Effect with a dopa decarboxylase inhibitor; Arch. Neur. 32, 560, 1975.

316. Sweet, R.D., McDowell, F.H., Feigenson, J.S., Loranger, A.W., Goodell, H.:
Mental Symptoms in Parkinson's Disease; During Chronic Treatment with Levodopa; Neur. 26, 305, 1976.

317. Teychenne, P.F., Leigh, P.N., Reid, J.L., Calne, D.B., Greenacre, J.K., Petrie, A., Bamji, A.N.:
Idiopathic Parkinsonism Treated with Bromocriptine; Lancet 2, 473, 1975.

318. Thornburg, J.E., Moore, K.E.:
Dopamine and Norepinephrine uptake by rat brain synaptosomes; relative inhibitory potencies of l-and d-amphetamine and amantadine; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 5, 81, 1973.

319. Timberlake, W.H.:
Double-blind comparison of levodopa and procyclidine in parkinsonism with illustrations of levodopa-induced movement disorders;
Neur. 20, 31, 1970.

320. Tzavellas, O.:
Zum therapeutischen Effekt von Procyclidin-Hydrochlorid (OsnervanR) auf den Rigor bei Parkinsonkranken;
Therap. Wo. 19, 1169, 1969.

321. Umbach, W.:
Klinische Erfahrungen mit Depot-Formen von Antiparkinsonmitteln (Akineton und Kr 339 Knoll); Med. Welt, 1634, 1963.

322. Umbach, W., Baumann, D.:
Die Wirksamkeit von L-Dopa bei Parkinson-Patienten mit und ohne stereotaktischem Hirneingriff;
Arch. Psych. Nerv. Kr. 205, 281, 1964.

323. Vakil, S., Calne, D.B., Reid, J.L., Seymour, D.A.:
Pyrimidyl-piperonyl-piperazine (ET 495) in parkinsonism;
in: Progress in the Treatment of Parkinsonism, ed: D.B. Calne;
Raven Press, N.Y.,121, 1973.

324. Völler, G.W.:
Bericht über die italienisch-bulgarische Heilmethode der chronisch epidemischen Enzephalitis mit Parkinson-Erscheinungen;
MUnch. med. Ws. 2, 1703, 1938.

325. Völler, G.W.:
The treatment of Parkinson syndrome with amantadine;
Dt. med. Ws. 95, 934, 1970.

326. Völler, G.W.:
Parkinson-Fibel herausgegeben von der Firma Hoffmann-La Roche
Eigendruck, 1970.

327. Völler, G.W., Deze, J., Gundlach, U.:
Ein Beitrag zur Therapie des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa;
Med. Welt, 409, 1970.

328. Völler, G.W., Kersten, J.:
Die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa;
Nervenarzt 41, 138, 1970. .

329. Völler, G.W., Kapp, W.:
Aktuelle therapeutische Probleme beim Parkinson-Syndrom;
Med. Welt 22, 1280, 1971.

330. Völler, G.W., Muschard, F.:
Zur Therapie des Parkinson-Syndroms mit einer Kombination zwischen
L-Dopa und einem Decarboxylasehemmer; Med. Welt, 24, 705, 1973.

331. Vogt, M.:
The Ralation between Cholinergic and Monoaminergic Activity in the
Caudate Nucleus; Adv. Neurol. 5, 1, 1974.

332. Wajsbort J., Hemli, J.A., Alfandory, I., Yabel, M., Siegfried, J.:
Klinische Beobachtungen über die Kombinationsbehandlung des
Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und dem Decarboxylasehemmer Ro 4-4602;
Wien. med. Ws.,121, 841, 1971.

333. Weber, G.:
in: Parkinson's Disease, ed: Birdwood, Gilder, Wink;
Acad. Press (Lond. u. N.Y.) 1971.

334. Weiss, J.L., Chase, T.N.:
Levodopa in Parkinsonism; Drugs 2, 257, 1971.

335. Weiss, J., Gründig, J., Gerstenbrand, F.:
Über die Aktivität der Aminotransferasen in Serum und Liquor cerebrospinalis bei neurologischen Erkrankungen;
Wien. Klin, Ws. 87, 799, 1975.

336. Van Woert, M.H., Ambani, L.M.:
Biochemistry of Neuromelanin; Adv. Neurol. 5, 215, 1974.

337. Yahr, M.D., Duvoisin, R.C., Hoehn, M.M., Schear, M.J., Barrett, R.E.:
"L-Dopa (L-3,4 Dihydroxyphenylalanine) - Its Clinical Effects in Parkinsonism".
Trans. Am. Neurol. Ass. 93, 56, 1968.

338. Yahr, M.D., Duvoisin, R.C., Schear, M.J., Barrett, R.E., Hoehn, M.M.:
Treatment of Parkinsonism with Levodopa; Arch. Neur. 21, 343, 1969.

339. Yahr, M.D., Duvoisin, R.C., Mendoza, M.R., Schear, M.J., Barrett,R.E.:
Modification of L-Dopa Therapy of Parkinsonism; Neur. 96, 55, 1971.

340. Yahr, M.D., Duvoisin, R.C.:
Pyridoxine,levodopa and L-alpha-methyldopa hydrazine regimen in parkinsonism; J. Am. Med. Ass. 216, 2141, 1971.

341. Yahr, M.D., Duvoisin, R.C.:
Drug Therapy of Parkinsonism; N. Engl. J. Med. 287, 20, 1972.

342. Youdim, M.B., Collins, G., Sandler, M., Bevan-Jones, A.B., Parce, C., Nicholson, W.J.:
Human brain monoamine oxidase, multiple forms and selective inhibitors; Nature 236, 225, 1972.

343. Zickert, W.:
Erfahrungen mit Homburg 680 bei extrapyramidalen Erkrankungen an der Universitäts-Nervenklinik Marburg;
Inaug. Diss., 1949.

344. Zier, A., Doshay, L.J.:
Procyclidine-hydrochloride (Kemadrin^{R}) treatment of parkinsonism;
Neur. Z, 485, 1957.

LEBENSLAUF

Ich, Gisela Schulze, bin am 18.4.1953 in Rosenheim als Tochter des Versicherungskaufmanns Heinz Schulze und seiner Ehefrau Rosalia Schulze, geb. Eisenreich, geboren. Ich war bis Mitte des Jahres 1953 in Prien am Chiemsee wohnhaft. Dann erfolgte eine Übersiedelung nach München. 1959 wurde ich in die Volksschule am Bayernplatz eingeschult, von der ich 1963 nach vier Jahren Grundschule in das Gymnasium des Angerklosters übertrat. Im Juni 1972 bestand ich die Reifeprüfung. Seit Herbst 1972 bin ich an der Ludwig Maximilians-Universität zu München immatrikuliert. Im Sommer 1974 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab. Den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung absolvierte ich im August 1975. Im Sommer 1977 legte ich den Zweiten Abschnitt ab. Im November 1978 bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Herrn Professor Dr. Láhoda danke ich für die Überlassung des Themas. Für die freundliche Hilfe bedanke ich mich bei Frl. Schady.